



3

Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2004

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 19 SEP 2003

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. MI2002 A 001247



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali,  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

24 GIU. 2003

oma, li .....

IL DIRIGENTE

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

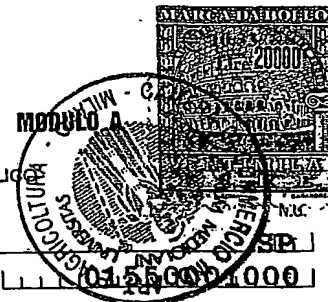
*[Signature]*  
Ing. DI CARLO

**BEST AVAILABLE COPY**

# AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MENARINI RICERCHE S.p.A.  
Residenza Pomezia (Roma) codice 051250001000

2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.  
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

"Antagonisti basici non peptidici della bradichinina e loro impiego in formulazioni farmaceutiche"

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Calvani Federico 3) Felicetti Patrizia  
2) Catrambone Fernando 4) Fincham Christopher Ingo

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## SCIoglimento RISERVE

Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

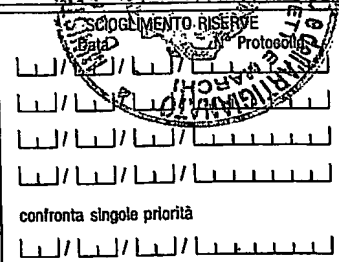
## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 ☐ PROV n. pag. 72 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2) 0 ☐ PROV n. tav. \_\_\_\_\_ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) 1 ☐ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) 0 ☐ RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) 0 ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) 0 ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente



8) attestati di versamento, totale Euro

Quattrocentosettantadue/56#

obbligatorio

COMPILATO IL 07/06/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Banfi Paolo

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001247

Reg. A.

L'anno

DUEMILADUE

MILANO SETTE

del mese di GIUGNO

Il(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, Roma, con allegato \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

11.11.02



L'UFFICIALE ROGANTE

## A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

05	Giolitti Alessandro	
06	Maggi Carlo Alberto	
07	Quartara Laura	
08	Rossi Cristina	
09	Terracciano Rosa	

## F. PRIORITÀ

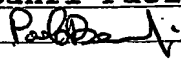
nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R

## SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo


FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Banfi Paolo



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 0012 REG. A

DATA DI DEPOSITO 07/06/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

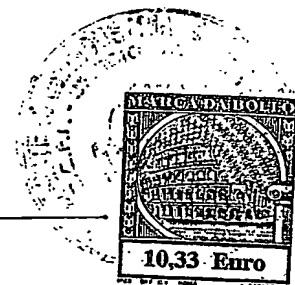
## D. TITOLO

"Antagonisti basici non peptidici della bradichinina e loro impiego in  
formulazioni farmaceutiche"

## L. RIASSUNTO

Si descrivono composti non peptidici aventi attività come antagonisti specifici sul recettore B2 della bradichinina (BK). I composti sono chimicamente caratterizzati dalla presenza di un ammino acido alfa, alfa disostituito e da almeno un gruppo amminico, libero o salificato. I composti antagonisti dei recettori della BK rappresentano una nuova classe di farmaci applicabili in tutte le affezioni che vedono il coinvolgimento di detti recettori.

## M. DISEGNO



327 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

B/mc "ANTAGONISTI BASICI NON PEPTIDICI DELLA BRADICHININA E  
LORO IMPIEGO IN FORMULAZIONI FARMACEUTICHE"

a nome : MENARINI RICERCHE S.p.A.

con sede in : Pomezia (Roma)

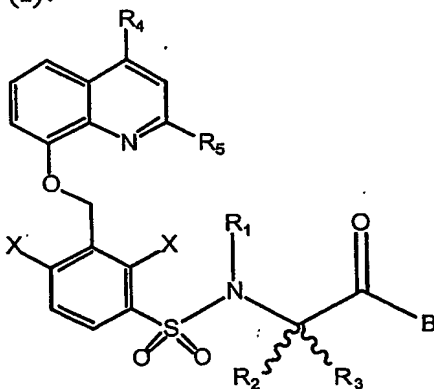
\* \* \*

### CAMPO DELL'INVENZIONE

MI 2502 A 0 0 1 2 4 7

La presente invenzione si riferisce a composti basici non peptidici aventi attività come antagonisti specifici sul recettore B2 della bradichinina (BK). I composti antagonisti dei recettori della BK rappresentano una nuova classe di farmaci applicabili in tutte le affezioni che vedono il coinvolgimento di detti recettori.

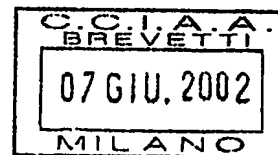
In particolare la presente invenzione si riferisce a composti non peptidici che mostrano elevata affinità ed attività antagonista verso il recettore B2, aventi formula generale (I):



(I)

In cui

- $R_1$  rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .
- $R_2$  ed  $R_3$  possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un



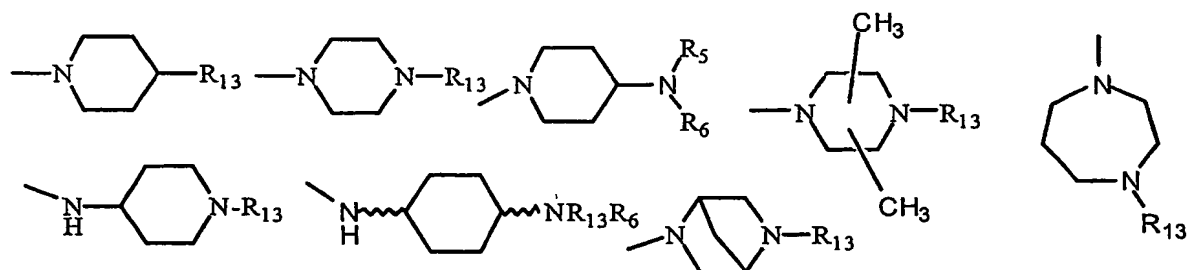
gruppo alchilico  $C_1-C_4$ , oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio.

-  $R_4$  ed  $R_5$  sono uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .

-  $X$  è scelto nel gruppo costituito da alogeno,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $CN$ ,  $C_1-C_4$  alchile.

-  $B$  deve presentare almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e può essere scelto nel gruppo costituito da:

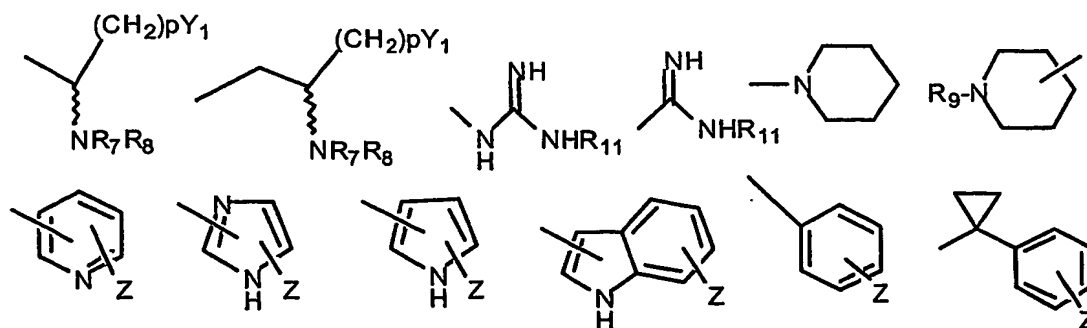
-  $NR_6(CH_2)_nNHCOY$ ,  $NR_6(CH_2)_nN(R_6)-Y$ ,  $NR_6(CH_2)_nN(Y)_2$ ,  $NR_6Y$ ,  $N(Y)_2$ ,  $N(Y)(CH_2)_pY_1$  e dai radicali:



-  $R_6$  rappresenta un atomo di idrogeno,  $C_1-C_6$  alchile,

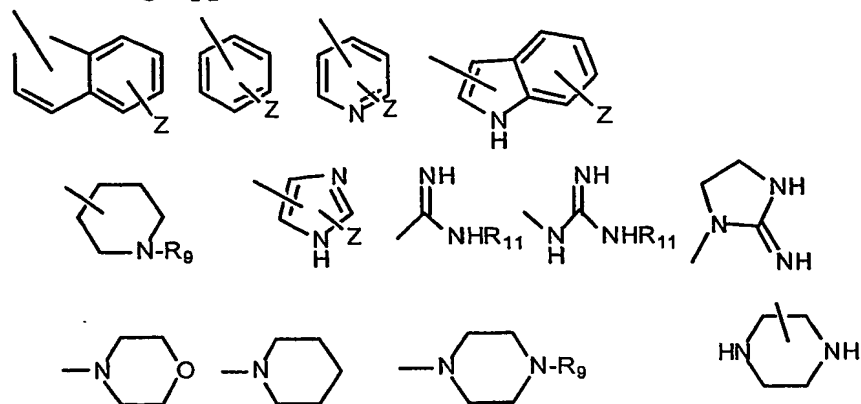
-  $n=1-12$  e

-  $Y$  è scelto fra: idrogeno,  $(CH_2)_pY_1$ ,  $(CH_2)_pNR_6Y_1$ ,  $(CH_2)_pN(Y_1)_2$ ,  $NR_5R_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



-  $R_7$  ed  $R_8$  possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico  $C_1-C_4$  oppure  $NR_7R_8$  congiuntamente rappresentano un gruppo guanidinico eventualmente sostituito con 1 o 2 gruppi  $C_1-4$  alchile.

-  $Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da  $N(R_6)_2$ , o dai seguenti radicali:



-  $Z$  è scelto nel gruppo costituito da H,  $C_1-C_6$  alchile,  $OR_6$ ,  $SR_6$ ,  $CF_3$ ,  $OCOR_6$ ,  $COR_{10}$ ,  $NHCOR_6$ ,  $SO_2R_6$ ,  $SOR_6$ ,  $CO_2R_6$ ,  $N(R_6)_2$ , Cl, Br,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, F, imidazolo, fenile, ammidina, guanidina, guanidil-metile.

-  $R_9$  è scelto nel gruppo costituito da idrogeno,  $-(CH_2)_q-OH$ ,  $-(CH_2)_q-NR_5R_6$ , ammidina eventualmente sostituita con 1 o 2 gruppi  $C_1-4$  alchile o guanidina eventualmente sostituita con 1 o 2 gruppi  $C_1-4$  alchile.

-  $R_{10}$  è scelto nel gruppo costituito da  $OR_6$ ,  $NR_6R_{12}$ ,

-  $R_{11}$  è scelto nel gruppo costituito da idrogeno,  $-(CH_2)_q-OH$ ,  $-(CH_2)_q-NR_5R_6$ .

-  $R_{12}$  rappresenta un atomo di idrogeno,  $C_1-C_6$  alchile,  $COR_6$ ,

-  $R_{13}$  è scelto nel gruppo costituito da H,  $C_1-C_6$  alchile,  $(CH_2)_pW(CH_2)_qY_1$ , Y, COY.

-  $W=CH_2$ , O, S,  $NR_6$

-  $p=1-6$ ,  $q=1-6$

Fanno parte della seguente invenzione anche i relativi sali farmacologicamente accettabili di acidi inorganici o organici scelti nel gruppo: cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, fosforico, acetico, trifluoroacetico, propionico, ossalico, malico, maleico, succinico, malonico, aspartico, glutammico e i possibili isomeri geometrici e, vista la presenza di centri chirali, ottici o miscele degli stessi anche in forma racemica. Il simbolo  $\sim$  indica che la configurazione degli atomi di carbonio asimmetrici può essere S o R.

### STATO DELL'ARTE

La Bradichinina (BK) appartiene alla famiglia delle Chinine e, insieme alla Callidina e alla T-Chinina, forma il sottogruppo delle Chinine presenti nei mammiferi. Le Chinine svolgono l'importante ruolo di mediatori del dolore e dell'infiammazione, nel sistema nervoso centrale e periferico. Esse hanno natura peptidica e la Bradichinina in particolare è un nonapeptide (H-Arg<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Gly<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup>-OH) prodotto dall'organismo in condizioni fisiopatologiche.

Esistono due tipi di recettori per le Chinine e sono classificati come B1 e B2. La caratteristica principale del recettore B1 è quella di essere inducibile piuttosto che costitutivo. Esso viene espresso nei tessuti in condizioni di infiammazione o di stress. Il recettore B2 è invece costitutivo, normalmente presente in tutti i tessuti, ed è pronto a recepire l'azione del mediatore durante i processi infiammatori. La cascata dei processi enzimatici che determina la formazione e la degradazione delle Chinine è stata dettagliatamente descritta nella review di Bhoola et al. (Bhoola H.D., Figueroa C.D., Worthy K. Bioregulation of Kinins: Kallikreins, Kininogens and Kininases,





Pharmacological Rev. 1992; 44:4-80). La Bradichinina e la Callidina vengono rilasciate dai loro precursori proteici (noti come chininogeni), ad opera di enzimi proteolitici chiamati chininogenasi. Tra questi hanno un ruolo principale le Callicreine. Una volta liberate dal precursore possono svolgere la loro azione solo, però, per breve durata visto che sono rapidamente distrutte da una serie di enzimi circolanti e di membrana genericamente definiti come Chininasi. Una di queste Chininasi scinde la Bradichinina a livello dell'arginina C-terminale formando una des-Arg-BK che agisce come agonista del recettore B1.

L'attivazione dei recettori B1 e B2 della bradichinina causa rilascio della muscolatura vasale con conseguente ipotensione, aumento della permeabilità vascolare, contrazione della muscolatura liscia dell'intestino e delle vie aeree, stimolazione dei neuroni nocicettivi, alterazione della secrezione ionica epiteliale, produzione di nitrossido e liberazione di citochine dai leucociti e di eicosanoidi da diversi tipi cellulari. Conseguentemente composti antagonisti dei recettori della BK rappresentano una nuova classe di farmaci aventi potenziali attività in patologie di vario tipo. Possibili applicazioni terapeutiche per tali antagonisti sono le patologie infiammatorie, allergiche e autoimmunitarie, quali ad esempio asma e bronchite cronica (anche da irritanti), rinite allergica, vasomotoria e virale, malattia ostruttiva cronica polmonare (COPD), artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'apparato intestinale (morbo di Crohn e colite ulcerosa), glomerulonefriti, psoriasi, rash, cistiti acute e croniche; le patologie degenerative caratterizzate da fibrosi quali cirrosi epatica, glomerulopatie e fibrosi polmonare, arteriosclerosi; grazie all'attività analgesica, il trattamento

del dolore sia acuto che cronico, ad esempio in ustioni, cefalea, punture da insetti, dolore cronico in pazienti cancerosi; nelle patologie dell'apparato cardiovascolare quali shock settico, allergico e post-traumatico e sindrome epatorenale da cirrosi epatica; come antitumorali e antiangiogenetici; nel trattamento dell'ipotensione e dell'alopecia.

Sono noti in letteratura diversi antagonisti peptidici e non peptidici del recettore B2 della bradichinina.

Dopo la scoperta del primo antagonista del recettore B2 della Bradichinina, NPC-567 nel 1985, sono stati sintetizzati molti antagonisti peptidici arrivati, anche in fase clinica come Icatibant (HOE-140) e Bradycor (Deltibant, CP-0127).

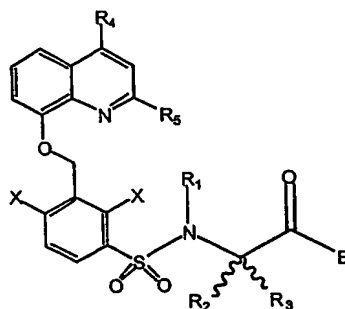
Il primo antagonista non peptidico al recettore B2 della Bradichinina è stato sintetizzato dalla Sterling Winthrop nel 1993, WIN 64338. Tale composto mostrava però bassa attività di binding verso il recettore B2 umano. Molto interessanti come attività si sono rivelati i derivati chinolinici e imidazopiridinici rivendicati dalla Fujisawa, che, a partire dal 1996, ha iniziato a pubblicare dati e studi farmacologici sul nuovo antagonista non peptidico FR 173657 e suoi analoghi. Il composto ha costituito una svolta nella ricerca di nuovi B2 antagonisti non peptidici per le doti di selettività, potenza e attività dopo somministrazione orale. Successivamente alla pubblicazione dei brevetti Fujisawa, sono apparse nella letteratura brevettuale strutture analoghe rivendicate da Fournier ed Hoechst. Nei composti Fournier, è presente nuovamente una chinolina legata ad un diclorobenzene; una solfonammide sostituita lega questa parte della molecola ad un nucleo aromatico (eventualmente sostituito con una amidina) attraverso un linker

basico (es.: propilendiammina, piperazina). Nel maggio 1998 Fournier ha annunciato l'inizio della fase clinica I per l'antagonista B2 non peptidico LF 16.0687 (review: Altamura M. et al., Regulatory Peptides, 1999, 80, 13-26).

Dati i possibili vantaggi che gli antagonisti di natura non peptidica (stabilità enzimatica e metabolica, elevata biodisponibilità), mostrano rispetto agli antagonisti di natura peptidica, risulta opportuna la ricerca di nuovi prodotti di natura non peptidica antagonisti del recettore B2 della bradichinina.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Scopo della presente invenzione è quello di realizzare nuovi antagonisti non peptidici, aventi una ridotta libertà conformazionale. La presente invenzione descrive nuovi composti di natura non peptidica ovvero derivati solfonamidici di amminoacidi  $\alpha,\alpha$  disostituiti lineari o ciclici, di formula generale (I), dove R1, R2, R3, R4, R5, X e B hanno il significato precedentemente detto.



(I)

La presenza di questa particolare categoria di amminoacidi induce restrizioni nella conformazione molecolare, permettendo di modulare ed ottimizzare l'interazione con il recettore attraverso l'introduzione di opportuni gruppi farmacoforici.

Questi composti sono caratterizzati sia da un'elevata affinità ed attività antagonistica verso il recettore B2 umano, sia da una notevole stabilità metabolica.

L'originalità dei composti della presente invenzione nei confronti dei composti rivendicati dalla letteratura brevettuale (WO 97/24349, WO 98/03503), si evidenzia sia da studi di mutagenesi, che hanno dimostrato una differente modalità di interazione con il recettore B2, sia da studi conformazionali, supportati da esperimenti di molecular modelling e di NMR, che hanno evidenziato una conformazione definita e diversa rispetto a quella di analoghi non contenenti amminoacidi  $\alpha, \alpha$  disostituiti. In particolare, da uno studio comparativo tra i composti rivendicati dalla presente invenzione e gli analoghi non contenenti amminoacidi  $\alpha, \alpha$  disostituiti, è emerso che già a partire dagli intermedi si osservano differenti valori degli angoli di torsione  $\Phi$  e  $\Psi$ .

Nelle definizioni precedenti si intende con gruppo C1-C4 alchile un gruppo scelto fra metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile e t-butile; con gruppo C1-C6 alchile un gruppo scelto fra metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, n-pentile, n-esile, cicloesile, ciclopentile; con un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio un gruppo scelto fra ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile e cicloeptile.

Costituiscono un gruppo di composti preferiti della presente invenzione, i composti di formula generale (I) in cui:

- $R_1$  rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .
- $R_2$  ed  $R_3$  possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ , oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di



carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio.

-  $R_4$  ed  $R_5$  sono uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .

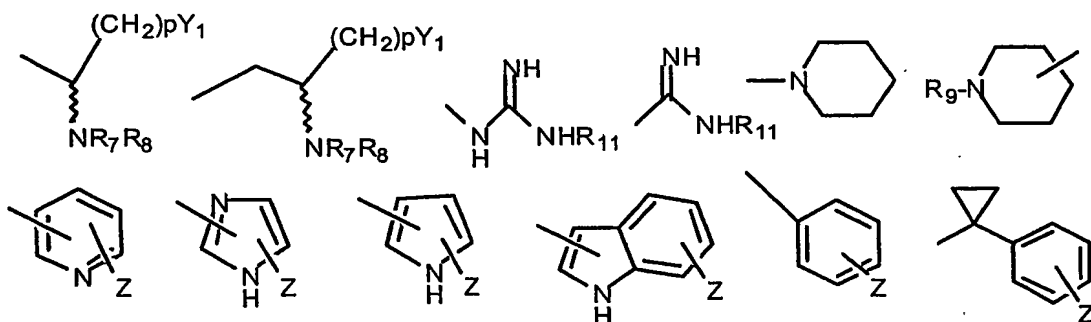
-  $X$  è scelto nel gruppo costituito da alogeno,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $CN$ ,  $C_1-C_4$  alchile.

-  $B$  deve presentare almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche, in forma libera o salificata, e rappresenta il gruppo  $NR_6(CH_2)_nNHCOY$ ,

-  $R_6$  rappresenta un atomo di idrogeno,  $C_1-C_6$  alchile,

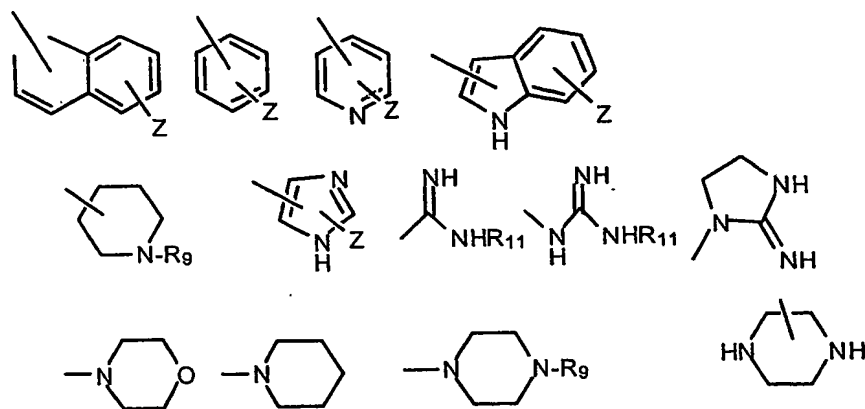
-  $n=1-12$

-  $Y$  è scelto fra:  $(CH_2)_pY_1$ ,  $(CH_2)_pNR_6Y_1$ ,  $(CH_2)_pN(Y_1)_2$ ,  $NR_5R_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



-  $R_7$  ed  $R_8$  possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico  $C_1-C_4$  oppure  $NR_7R_8$  congiuntamente rappresentano un gruppo guanidinico eventualmente sostituito con 1 o 2 gruppi  $C_1-4$  alchile

-  $Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da  $N(R_6)_2$ , o dai seguenti radicali:



- Z è scelto nel gruppo costituito da H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, OR<sub>6</sub>, SR<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, OCOR<sub>6</sub>, COR<sub>10</sub>, NHCOR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SOR<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, F, imidazolo, fenile, ammidina, guanidina, guanidil-metile

- R<sub>9</sub> è scelto nel gruppo costituito da idrogeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ammidina eventualmente sostituita con 1 o 2 gruppi C1-4 alchile

- R<sub>10</sub> è scelto nel gruppo costituito da OR<sub>6</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>12</sub>,

- R<sub>11</sub> è scelto nel gruppo costituito da idrogeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

- R<sub>12</sub> rappresenta un atomo di idrogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, COR<sub>6</sub>,

Fra questi sono da considerare particolarmente preferiti i composti non peptidici descrivibili dalla formula generale (I) in cui:

- R<sub>1</sub> è un atomo di idrogeno o metile

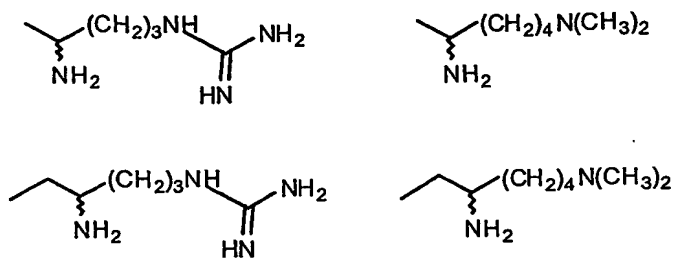
- R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub>, uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;

- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,

- X è un atomo di cloro;

- B rappresenta il gruppo NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCOY in cui Y è scelto nel

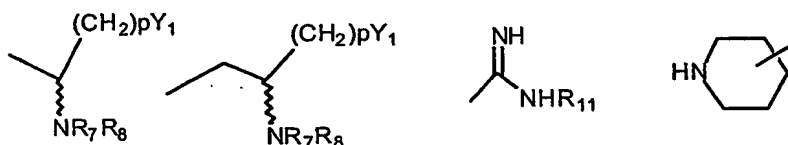
gruppo: 4-ammidino-fenile,



Costituiscono un altro gruppo di composti preferiti aventi la formula generale (I), quelli in cui:

- B rappresenta il gruppo  $\text{NR}_6(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_6)-\text{Y}$  o  $\text{NR}_6(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{Y})_2$ ,
- Y è scelto fra: idrogeno,  $(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_6\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{Y}_1)_2$ ,

$\text{NR}_5\text{R}_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



e gli altri sostituenti sono come precedentemente definiti.

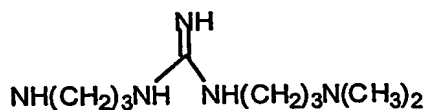
Fra questi particolarmente preferiti sono i composti in cui:

- $\text{R}_1$  è un atomo di idrogeno o metile
- $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;

-  $\text{R}_4$  e  $\text{R}_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,

- X è un atomo di cloro;

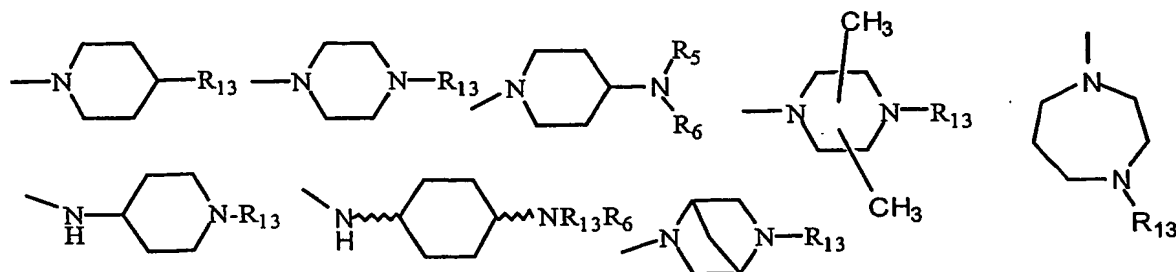
- B rappresenta il gruppo  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ , oppure



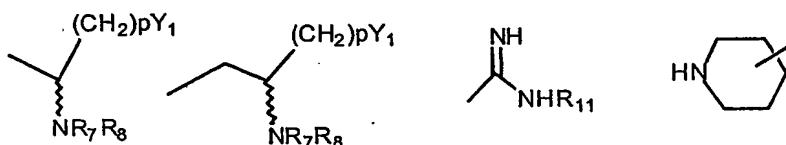
Costituiscono un altro gruppo di composti preferiti di formula generale

(I) quelli in cui:

-B è scelto nel gruppo costituito da  $\text{NR}_6\text{Y}$ ,  $\text{N}(\text{Y})_2$ ,  $\text{N}(\text{Y})(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$  e dai radicali qui appresso riportati:



-Y è scelto fra:  $(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_6\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{Y}_1)_2$ ,  $\text{NR}_5\text{R}_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



e gli altri sostituenti sono come precedentemente riportato.

Fra questi sono particolarmente preferiti i composti in cui;

-  $\text{R}_1$  è un atomo di idrogeno o metile

-  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure

$\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;

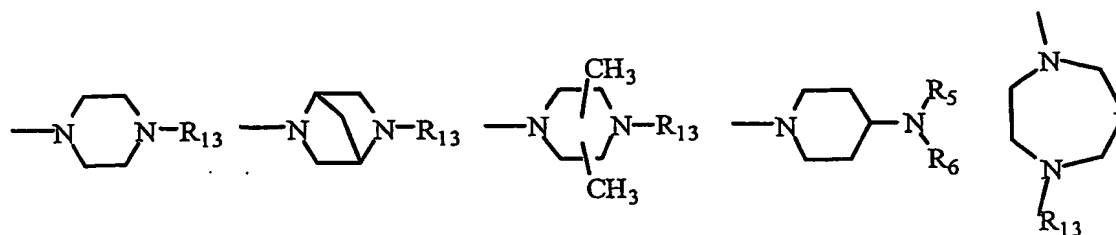
-  $\text{R}_4$  e  $\text{R}_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,

- X è un atomo di cloro;

- B rappresenta un gruppo scelto fra:

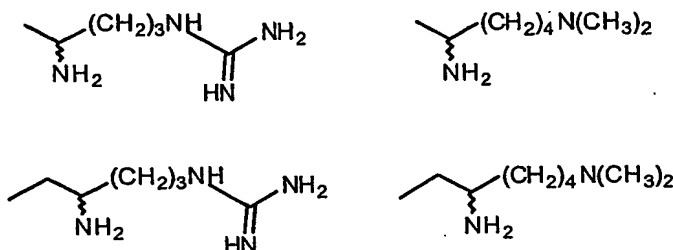






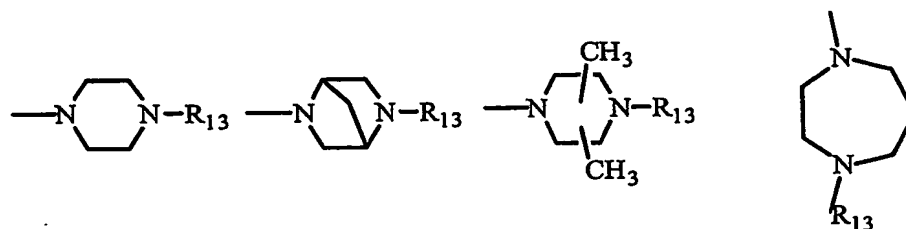
in cui  $R_{13}$  rappresenta:

H,  $(CH_2)_6NH_2$ ,  $(CH_2)_6NH-C(=NH)NH_2$ , oppure un gruppo:



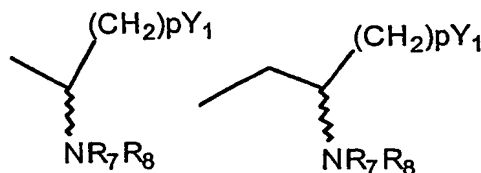
Costituiscono un gruppo di composti assolutamente preferiti di formula generale (I) quelli in cui:

- $R_1$  è un atomo di idrogeno o metile;
- $R_2$  ed  $R_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;
- $R_4$  e  $R_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,
- X è un atomo di cloro;
- B contiene almeno due gruppi amminici, con caratteristiche basiche, in forma libera o salificata, ed è scelto nel gruppo:

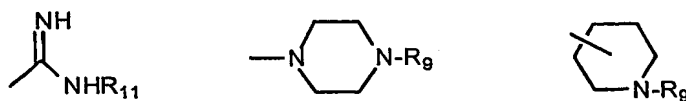


in cui  $R_{13}$  rappresenta Y oppure COY;

Y è un gruppo  $(CH_2)_p Y_1$ ,  $(CH_2)_p NR_6 Y_1$  oppure è scelto fra



$Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da:  $N(R_6)_2$  e dai radicali

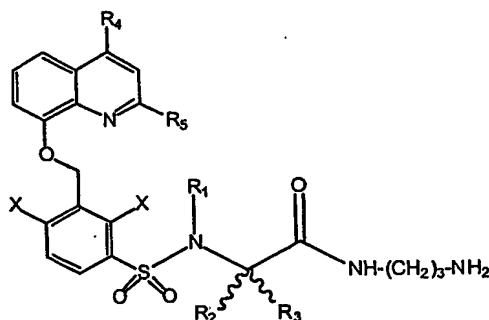


e gli altri sostituenti sono definiti come sopra.

I composti di formula generale (I) possono essere preparati secondo vie sintetiche note nella chimica dei peptidi.

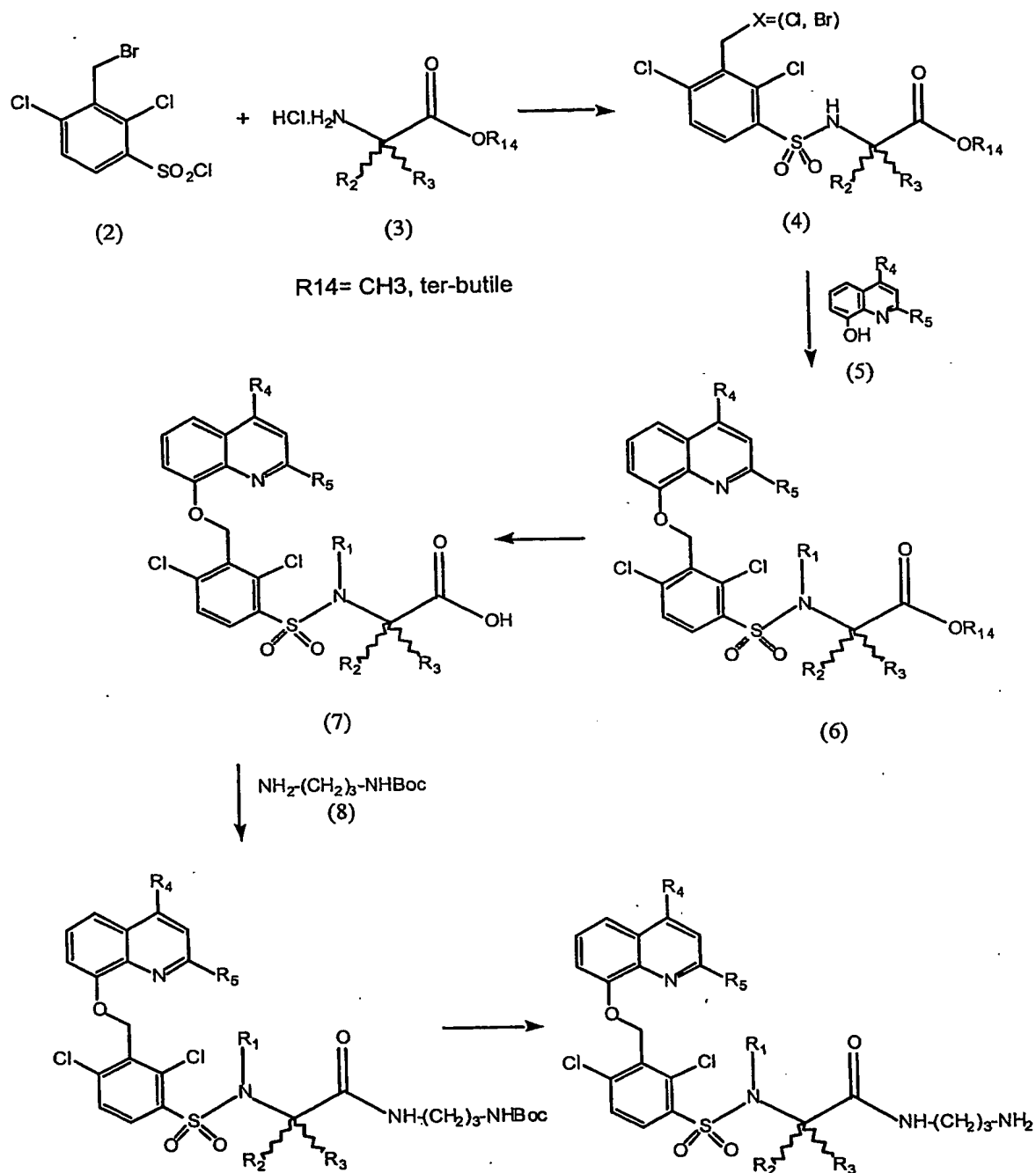
A titolo di esempio, e comunque di particolare interesse per i fini della presente invenzione,

i composti di formula generale (I) come sopra definiti in cui B rappresenta il gruppo  $NR_6(CH_2)_nNHC(O)Y$ , possono essere preparati per condensazione, in presenza di un adatto agente condensante, dell'intermedio di formula generale (II)



(II)

con l'acido 4-ammidino-benzoico, commercialmente disponibile. Il composto (1) (intermedio di formula generale (II) in cui  $R_1 = H$ ) può essere preparato secondo lo schema qui di seguito riportato.



**Schema 1**

Il composto (1) si ottiene da una serie di reazioni illustrate nello schema 1. Il primo step si riferisce alla formazione del legame solfonammidico (4) ottenuto dalla condensazione degli intermedi (2) e (3). Questa reazione è condotta a temperatura ambiente preferibilmente in acetonitrile/acqua (2:1), in presenza di carbonato monoacido di sodio

( $\text{NaHCO}_3$ ). Tale reazione avviene con scambio di cloro e bromo sulla posizione benzilica: la miscela di prodotti così ottenuta viene impiegata tal quale per lo step successivo. Facendo reagire la miscela degli alogeno derivati con una idrossichinolina disostituita (5), in presenza di carbonato di potassio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) e ioduro di potassio (KI), in acetone a riflusso, si ottiene il derivato etero (6). L'estere metilico di formula (6) in cui  $\text{R}_{14}=\text{CH}_3$ , viene idrolizzato in condizioni basiche ad acido carbossilico (7) e, dalla sua reazione di condensazione con il Boc-diamminopropano (8), si ottiene l'intermedio (9). Detta reazione di condensazione viene condotta secondo una metodica nota in sintesi peptidica, impiegando idrossibenzotriazolo per attivare la componente carbossilica, un agente condensante come l'1-etil-3-(3'-dimetilamminopropil) carbodiimide e una quantità di ammina terziaria, diisopropiletilammina, pari a tre equivalenti rispetto all'agente condensante. Il composto (1), infine, si ottiene allontanando il gruppo Boc dall'intermedio (9), con una soluzione di acido cloridrico (4N) in diossano ed isolando l'ammina libera anziché il cloridrato.

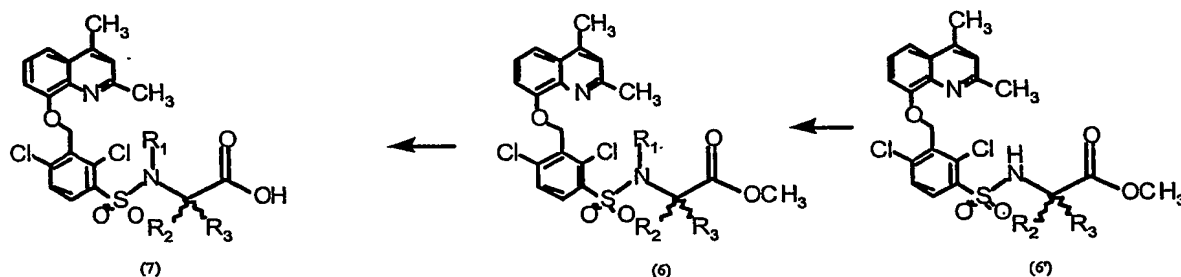
Il composto di formula (2) è preparato a partire dal 2,6-dicloro-3-nitrotoluene, commercialmente disponibile: la riduzione di tale nitroderivato con nichelboruro (NiB) porta alla formazione dell'amminoderivato 2,6-dicloro-3-amminotoluene; si procede successivamente alla preparazione *in situ* del sale di diazonio con nitrito di sodio ( $\text{NaNO}_2$ ) in acido acetico e acido cloridrico e, sfruttando una sostituzione nucleofila aromatica, si introduce ( $\text{SO}_2/\text{CuCl}/\text{AcOH}$ ) il gruppo solfonilcloruro, infine, la bromurazione in posizione benzilica, dà il prodotto desiderato (2).

Il prodotto di formula (5) ovvero la 2,4-dimetil-8-idrossi chinolina, per



$R_4=R_5=CH_3$ , è stata preparata a partire dalla 1-metossi anilina e dal 2,4-pentandione effettuando due reazioni di condensazione in sequenza, impiegando come agenti disidratanti l'acido p-toluensolfonico e setacci molecolari nel primo step, e acido polifosforico nel secondo. La deprotezione della 2,4-dimetil-8-metossi chinolina, effettuata con  $BBr_3$ , porta al prodotto desiderato (5).

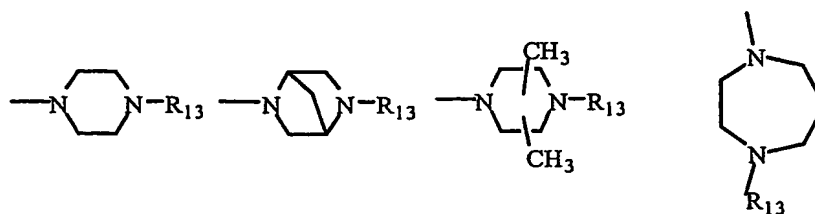
Nel caso in cui  $R_1$  sia un gruppo alchilico, in particolare metile, occorre provvedere ad un'alchilazione del gruppo sulfonammido a livello del composto (6); a titolo di esempio la preparazione dell'intermedio (7) in cui  $R_1$  = metile, può essere descritta secondo lo schema 2.



**Schema 2**

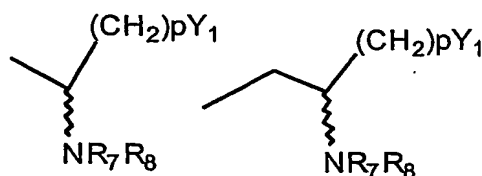
L'alchilazione dell'azoto sulfonammidico può essere condotta in dimetilformammide impiegando ioduro di metile come alchilante e carbonato di potassio ( $K_2CO_3$ ) come base.

Sempre a titolo di esempio, relativamente a composti di particolare interesse per i fini della presente invenzione, i composti di formula generale (I) in cui **B** contiene almeno due gruppi basici di tipo amminico ed è scelto nel gruppo: \_\_\_\_\_

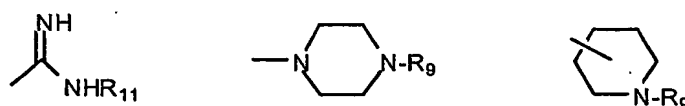


in cui  $R_{13}$  rappresenta Y oppure COY;

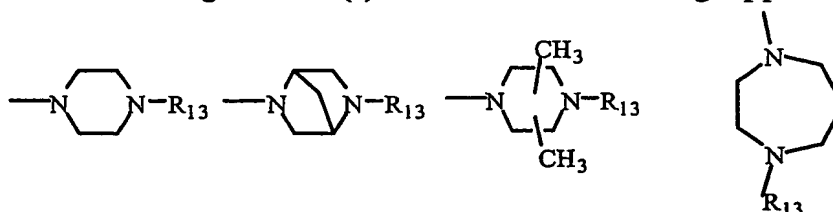
Y è un gruppo  $(CH_2)_p Y_1$ ,  $(CH_2)_p NR_6 Y_1$  oppure è scelto fra



$Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da:  $N(R_6)_2$  e dai radicali



e gli altri sostituenti sono definiti come sopra, possono essere preparati da intermedi di formula generale (I) in cui B è scelto nel gruppo:



ed  $R_{13}$  è H, mediante reazioni ben note nello stato dell'arte di acilazione o di alchilazione sull'atomo di azoto.

Gli intermedi e i prodotti finali della presente invenzione sono isolati e purificati attraverso metodiche convenzionali come estrazione, cristallizzazione, cromatografia, precipitazione e simili.

Nel caso di intermedi e prodotti finali aventi un atomo di carbonio asimmetrico, l'assenza di una indicazione specifica sulla configurazione (R,S), indica che si tratta di composti racemi o racemati.

Nella presente invenzione vengono usate le seguenti abbreviazioni:

DCM=diclorometano; MeOH=metanolo; THF=tetraidrofurano;  
DMSO=dimetilsolfossido; DMF=dimetilformammide; AcOEt= acetato di etile;  
AcOH=acido acetico; TFA=acido trifluoroacetico; pTsOH=acido para-  
toluensolfonico; PPA=acido polifosforico; NBS=N $\alpha$ -bromo-succinimide,  
bpo=perossido di benzoile; Boc=tert-butilossicarbonile; HOBt=1-idrossi-  
benzotriazolo; HOAt=1-idrossi-7-aza-benzotriazolo; EDC=1-etil-3-(3'-  
dimetilamminopropil)carbodiimmide; DIPEA=diisopropiletilammina; TLC=thin-  
layer chromatography; NMR=risonanza magnetica nucleare; FCC=Flash Column  
Chromatography; t<sub>R</sub>=tempo di ritenzione.

Gli intermedi e i prodotti finali della presente invenzione sono stati caratterizzati sia con HPLC analitico che con spettrometria di massa. Alcuni composti sono stati caratterizzati attraverso risonanza magnetica nucleare (NMR): per essi vengono riportati i valori di chemical shift dei protoni e, in parentesi, la molteplicità del segnale, il numero di protoni e la costante di accoppiamento (J).

I composti dell'invenzione trovano impiego nel trattamento di tutte le patologie in cui si desideri ridurre o bloccare l'attivazione del recettore della bradichinina. Saranno particolarmente indicati per il trattamento di patologie infiammatorie, allergiche e autoimmunitarie quali: asma e bronchite cronica, rinite allergica, vasomotoria e virale, malattia ostruttiva cronica polmonare (COPD), artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'apparato intestinale (morbo di Crohn e colite ulcerosa), glomerulonefriti, psoriasi, rash, cistiti acute e croniche, cirrosi epatica, glomerulopatie e fibrosi polmonare, arteriosclerosi, dolore sia acuto che cronico, shock settico, allergico e post-

traumatico, sindrome epatorenale da cirrosi epatica, ipotensione, alopecia oppure come antitumorali e antiangiogenetiche.

Per l'uso in terapia i composti dell'invenzione saranno opportunamente formulati insieme a veicoli/eccipienti farmaceuticamente accettabili. Sono preferite forme farmaceutiche idonee alla somministrazione orale, quali compresse, capsule, granuli, polveri, soluzioni, sospensioni, sciroppi o simili. Queste preparazioni farmaceutiche possono essere prodotte con metodiche tradizionali usando ingredienti noti nella tecnica, come leganti, agenti disintegranti, lubrificanti, riempitivi, stabilizzanti, diluenti, coloranti, aromatizzanti, agenti bagnanti ed altri eccipienti noti all'esperto del settore. Le formulazioni orali comprendono anche forme a rilascio protratto, quali compresse o granuli a rivestimento enterico. Le composizioni solide orali possono essere preparate con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento o compressione. Le preparazioni orali liquide possono essere sotto forma, per esempio, di sospensioni o soluzioni, acquose o oleose, emulsioni, sciroppi, oppure possono essere presentate come prodotto secco da ricostituire con acqua o altro veicolo adatto prima dell'uso.

Anche se il dosaggio può variare in funzione dell'età e delle condizioni generali del paziente, della natura e gravità della malattia o disturbo e della via e tipo di somministrazione, nel caso di somministrazione orale a un paziente umano adulto, i composti della presente invenzione saranno generalmente somministrati ad una dose giornaliera totale compresa tra 1 e 1000 mg, preferibilmente tra 5 e 300 mg, in singola dose o in dosi suddivise.

Gli esempi che seguono illustrano l'invenzione in maggior dettaglio:





Esempio 1

## Intermedio di formula (2)

## 2,4 dicloro-3-bromometil-benzen sulfonilcloruro

In un pallone a tre colli da 1 L, munito di refrigerante e termometro, si sospendono 8.240 g (40 mmol) di 2,6-dicloro-3-nitrotoluene in 400 ml di MeOH e 154 ml di HCl/H<sub>2</sub>O. Si aggiungono 11.264 g (88 mmol) di NiB e si scalda la sospensione a 50°C fino a quando la maggior parte del solido non va in soluzione. Si porta la temperatura a 70°C per eliminare le tracce di NiB ancora presenti. Quando la soluzione diventa limpida, si raffredda, si evapora il MeOH e si estrae la fase acquosa con etere etilico. La fase organica, lavata con brine, seccata su solfato di sodio, filtrata e concentrata, viene trattata con HCl/diossano fino alla precipitazione di un solido bianco; il prodotto così ottenuto, viene filtrato e lavato più volte con etere etilico. Si ottengono 4.770 g di 2,6-dicloro-3-amminotoluene cloridrato per una resa del 56%.

In un pallone a tre colli da 100 ml, munito di agitazione meccanica e termometro, si sospendono 2.110 g (10 mmol) di 2,6-dicloro-3-amminotoluene cloridrato in 33 ml di HCl/H<sub>2</sub>O (36%) e 1 ml di AcOH. Alla sospensione viene aggiunta lentamente a -20°C una soluzione di 746 mg (10.8 mmol) di NaNO<sub>2</sub> in 1 ml di acqua, avendo cura che la temperatura non superi i -15°C. La soluzione del sale di diazonio così preparata si porta a -35°C e si aggiunge lentamente ad una sospensione fredda (-10°C) di 250 mg di CuCl (2.50mmol) in 10 ml di AcOH in cui è stata fatta gorgogliare, fino a saturazione, SO<sub>2</sub>. Terminata l'aggiunta, si versa la soluzione ottenuta in 15 ml di ghiaccio, quindi si estrae con 70 ml di AcOEt. La fase organica, lavata con NaHCO<sub>3</sub> e brine, essiccata su solfato di sodio, filtrata ed evaporata, fornisce

un olio bruno che viene purificato per FCC (esano/AcOEt:95/5,  $R_f=0.25$ ). Si ottengono 1.030g di solido bianco per una resa del 40%.

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di refrigerante, si sospendono in 20 ml di  $\text{CCl}_4$  anidro, 800 mg (3.10 mmol) del prodotto ottenuto dalla reazione precedente, 710 mg (3.98 mmol) di NBS, 62 mg (0.253 mmol) di bpo. L'operazione viene condotta sotto agitazione e in atmosfera di azoto. La sospensione si porta a riflusso e dopo circa 30 ore si versa la miscela ottenuta in  $\text{H}_2\text{O}$  e si estrae il prodotto in DCM. La fase organica, lavata con acqua e brine, essiccata su solfato di sodio, filtrata ed evaporata, fornisce un solido bruno che viene purificato per FCC (esano/AcOEt:9/1,  $R_f=0.28$ ). Si ottengono 430 mg di 2,4 dicloro-3-bromometil-benzen sulfonilcloruro sottoforma di solido bianco. (Resa: 40%). L'HPLC analitico del composto viene eseguito con colonna Symmetry 300, C18,  $5\mu\text{m}$ ,  $250 \times 4.6$  mm, utilizzando come eluenti A (0.1% TFA in  $\text{H}_2\text{O}$ ) e B (0.1% TFA in acetonitrile), con gradiente dal 20 all'80% di B in 20 minuti,  $\lambda=220\text{nm}$

HPLC  $t_R=23.48$  min; MS:  $[M^+]=335.6$ ; NMR,  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.06(d, 1H,  $J=10.7$  Hz); 7.56 (d, 1H,  $J=10.7$  Hz); 4.80 (s, 2H).

### Esempio 2

Intermedio di formula (5) in cui  $R_4=R_5=\text{CH}_3$

2,4-dimetil-8-idrossi chinolina.

In un pallone a due colli da 100 ml, munito di imbuto gocciolatore barometrico contenente setacci molecolari da  $4\text{\AA}$  attivati e sormontato da condensatore, si sciolgono, sotto agitazione e in atmosfera di azoto, 900  $\mu\text{l}$  (8.00 mmol) di 2-metossi anilina e 960  $\mu\text{l}$  (9.60 mmol) di pentandione in 40

ml di toluene anidro. Alla soluzione si aggiungono 153 mg (0.80 mmol) di pTsOH e la sospensione così ottenuta viene portata a riflusso. Dopo 1 ora la TLC (esano/AcOEt:3/1), mostra la scomparsa dei prodotti di partenza e la formazione dell'immina ( $R_f=0.14$ ). Alla sospensione, portata a temperatura ambiente, si aggiungono 15 ml di PPA e si riporta nuovamente a riflusso per circa 18 ore. Si lascia rinvenire il sistema a temperatura ambiente, quindi si aggiungono circa 200 ml di acqua ghiacciata e si estrae con AcOEt; si elimina la fase organica, si porta la soluzione acquosa a pH=7 con NaOH e si estrae il prodotto in AcOEt. La fase organica, lavata con acqua e brine, essiccata su solfato di sodio, filtrata ed evaporata, fornisce un olio scuro che viene purificato per FCC (AcOEt/esano:3/2,  $R_f=0.15$ ). Si ottengono 400 mg di 2,4-dimetil-8-metossi chinolina, sottoforma di solido beige, per una resa del 26%.

In un pallone a due colli da 50 ml si sciolgono 320 mg (1.75 mmol) di 2,4-dimetil-8-metossi chinolina in 15 ml di DCM anidro. L'operazione è condotta tenendo il sistema in agitazione e in atmosfera di azoto. Alla soluzione, raffreddata alla temperatura di  $-60^{\circ}\text{C}$ , si aggiungono lentamente 8.80 ml (8.80 mmol) di  $\text{BBr}_3$ ; si lascia quindi rinvenire il sistema a temperatura ambiente e dopo circa un'ora si aggiungono 10 ml di MeOH. La soluzione viene lasciata in agitazione per due ore, successivamente si versa in 50 ml di  $\text{NaHCO}_3$  al 5% si aggiungono 50 ml di DCM e si separano le fasi. La fase organica viene lavata con acqua, brine, poi essiccata su solfato di sodio filtrata e portata a secchezza: si ottengono 280 mg di prodotto sottoforma di solido marrone scuro. (Resa=95%). Il prodotto viene utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriori purificazioni. L'HPLC analitico del composto viene eseguito con colonna Vydac,  $5\mu\text{m}$ ,  $250\times 4.6\text{ mm}$ , utilizzando come eluenti A

(0.1% TFA in H<sub>2</sub>O) e B (0.1% TFA in acetonitrile), con gradiente dallo 0 al 90% di B in 30 minuti

HPLC  $t_R$ =10.14 min; MS:  $[M+H]^+$ =173.9; NMR, <sup>1</sup>H, (DMSO): 9.24 (br s, 1H); 7.50-7.34 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.05 (d, 1H, J=6.6 Hz); 2.65 (s, 3H); 2.61 (s, 3H).

### Esempio 3

Intermedio di formula (4) in cui R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>14</sub>=CH<sub>3</sub>

(R)-Metil 2-(2,4 dicloro-3-bromometil benzensulfonammido)-2-metilbutanoato.

Ad una soluzione in DMF (2ml) di (R)-Metil 2-(metil ammino)-2-metilbutanoato (30 mg, 0.18 mmol) vengono aggiunti 69 µl (0.40 mmol) di DIEA e, a 0°C, 125 mg(0.369 mmol) di 2,4 dicloro-3-bromometil-benzen sulfonilcloruro (2). Si lascia rinvenire il sistema a temperatura ambiente e, dopo circa 30 minuti di reazione, il pH della soluzione da basico diventa fortemente acido. La reazione viene quindi monitorata con una TLC che denota la scomparsa della macchia relativa al 2,4 dicloro-3-bromometil-benzen sulfonilcloruro e la formazione del prodotto finale. La DMF viene evaporata sotto pressione ridotta e il grezzo di reazione viene purificato su colonna cromatografica (FCC) eluita con cloroformio al 100%. Si ottengono dopo purificazione 49 mg di prodotto sottoforma di olio incolore per una resa del 63%.

L'HPLC analitico del composto viene eseguito come per l'esempio 1;  $t_R$ =21.84 min; MS:  $[M+NH_4]^+$ =449.0; NMR, <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>): 8.00 (d, 1H, J=9.0 Hz); 7.46 (d, 1H, J=9.0 Hz); 4.90 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.01-1.88 (m, 1H); 1.82-1.68 (m, 1H); 1.36 (s, 3H); 0.74 (t, 3H, J=8.4 Hz).



Esempio 4

Intermedio di formula (6) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_2CH_3$ ,  $R_{14}=CH_3$

(R)- 2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanoato di metile.

Ad una soluzione dei prodotti ottenuti come descritto nell'esempio 3 (49 mg, 0.283 mmol), in acetone anidro (10 ml) si aggiungono 110 mg (0.283 mmol) di 2,4-dimetil-8-idrossi chinolina, 58 mg di KI (0.349 mmol) precedentemente essiccato su anidride fosforica a 75°C, e, infine, 80 mg (0.579 mmol) di  $K_2CO_3$ . La soluzione viene scaldata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per circa cinque ore e mezzo fino alla completa scomparsa (monitorata attraverso HPLC) dei prodotti di partenza. Si lascia raffreddare a temperatura ambiente quindi si ripartisce tra AcOEt (50 ml) e una soluzione tampone a pH=4 (90 ml). La fase organica, separata da quella acquosa, viene lavata con la soluzione tampone (50 ml); le fasi acquose, successivamente riunite, vengono retroestratte con circa 50 ml di AcOEt. La fase organica, infine, lavata con acqua e brine, viene essiccata con solfato di sodio, filtrata e portata a secchezza; il prodotto grezzo viene purificato per FCC eluendo con esano/ AcOEt (2:1), per dare 79 mg (resa: 53%) di (R)-Metil 2-[2,4 dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanoato, sottoforma di olio giallo pallido.

L'HPLC analitico del composto viene eseguito come per l'esempio 1;  $t_R=16.19$  min; MS:  $[M+H]^+=525.1$ ; NMR,  $^1H$ , ( $CDCl_3$ ): 8.02(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.60 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.47 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.36 (t, 1H, J=8.0 Hz); 7.21 (t, 1H, J=7.6Hz); 7.11(s, 1H); 6.00(s, 1H); 5.66 (dd, 2H,  $J_1=14.8$  Hz,

$J_2=10.7$  Hz); 2.64 (s,3H); 2.62 (s, 3H); 2.05-1.90(m, 1H,  $J=42.3$  Hz); 1.83-1.71(m, 1H,  $J=28.7$  Hz); 1.47 (s,3H); 0.78 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz).

In modo analogo sono stati sintetizzati i composti degli esempi qui di seguito riportati.

#### Esempio 5

Intermedio di formula (6) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_2CH_3$ ,  $R_{14}=CH_3$

(S)- 2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanoato di metile.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=16.19$  min; MS:  $[M+H]^+=525.0$ ; NMR,  $^1H$ , ( $CDCl_3$ ): 8.01 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.60 (d,1H,  $J=8.4$  Hz); 7.47 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.37 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz); 7.12 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz); 6.00 (s, 1H); 5.65 (dd, 2H,  $J_1=14.8$  Hz,  $J_2=10.7$  Hz); 3.69 (s, 3H); 2.65 (s,3H); 2.10-1.89 (m, 1H); 1.83-1.69 (m, 1H); 1.37 (s,3H); 0.78 (t, 3H,  $J=7.4$ Hz).

#### Esempio 6

Intermedio di formula (6) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=CH_3$ ,  $R_{14}=C(CH_3)_3$

2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropanoato di tert-butile.

L'HPLC analitico del composto viene eseguito con colonna Vydac,  $5\mu m$ ,  $250 \times 4.6$  mm, utilizzando come eluenti A (0.1% TFA in  $H_2O$ ) e B (0.1% TFA in acetonitrile), con gradiente dal 20 al 92% di B in 24 minuti;  $t_R=14.27$  min; MS:  $[M+H]^+=553.1$ ; NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):8.05 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.61 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz); 7.47 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.38 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz); 7.21 (d, 1H,

J=7.6 Hz); 7.13 (s, 1H); 6.09 (s, 1H); 5.67 (s, 2H); 2.67 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.40 (s, 6H).

#### Esempio 7

Intermedio di formula (6) in cui R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>14</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonamido]-2-metilpropanoato di tert-butile.

L'HPLC analitico del composto viene eseguito con colonna Vydac, 5µm, 250x4.6 mm, utilizzando come eluenti A (0.1% TFA in H<sub>2</sub>O) e B (0.1% TFA in acetonitrile), con gradiente dal 20 al 92% di B in 24 minuti; t<sub>R</sub>=13.46 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=539.0; NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8.08 (d, 1H, J=8.6Hz); 8.03 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.51 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.46 (d, 1H, J=7.1 Hz); 7.39 (t, 1H, J=7.6 Hz); 7.35-7.23 (m, 2H); 6.12 (s, 1H); 5.71 (s, 2H); 2.75 (s, 3H); 1.48 (s, 9H); 1.43 (s, 6H).

#### Esempio 8

Intermedio di formula (6) in cui R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile, R<sub>14</sub>=CH<sub>3</sub>

1-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)] benzensulfonammido-1-ciclopentancarbossilato di metile.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6; t<sub>R</sub>=11.16 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=537.0; NMR, <sup>1</sup>H, (DMSO): 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.79-7.29 (m, 5H); 5.59 (s, 2H); 3.56 (s, 3H); 2.89-2.57 (m, 6H); 1.98-1.85 (m, 4H); 1.60-1.48 (m, 2H); 1.48-1.38 (m, 2H).

#### Esempio 9

Intermedio di formula (6) in cui R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub>

congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile, R14=CH3

1-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)] benzensulfo-  
nammido-1-ciclopentancarbossilato di metile.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R$ =15.43 min; MS:  $[M+H]^+$ =523.2; NMR  $^1H$ , ( $CDCl_3$ ): 8.07-8.01 (m, 2H,  $J_1$ =1.6 Hz,  $J_2$ =8.6 Hz); 7.54 (d, 1H,  $J$ =8.6 Hz); 7.49-7.38 (m, 2H); 7.31 (d, 1H,  $J$ =8.4 Hz); 7.25 (dd, 1H,  $J_1$ =7.5 Hz;  $J_2$ =1.2 Hz); 5.70 (s, 2H); 5.48 (s, 1H); 3.66 (s, 3H); 2.73 (s, 3H); 2.21-2.10 (m, 2H); 2.01-1.91 (m, 2H); 1.75-1.65 (m, 4H).

#### Esempio 10

Intermedio di formula (6') in cui R1=CH3, R2 ed R3 congiuntamente all'atomo di C cui sono uniti rappresentano il ciclopentano

1-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)]-1-N'-metil benzen-  
sulfonammido-1-ciclopentancarbossilato di metile.

Ad una soluzione di 1-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)] benzensulfonammido-1-ciclopentancarbossilato di metile (50 mg, 0.093 mmol) in 5 ml di DMF si aggiunge  $CH_3I$  (19.2 ml, 0.306 mmol) e 29 mg di  $K_2CO_3$  (0.186 mmol). L'operazione viene condotta a 0°C in atmosfera di azoto. Dopo circa 3 ore di agitazione a temperatura ambiente, si versa la miscela di reazione in 50 ml di soluzione tampone a pH= 4.2, quindi si effettua un'estrazione con AcOEt (3X30 ml). La fase organica successivamente lavata con acqua e con brine, viene essiccata su solfato di sodio e filtrata; si evapora sotto pressione ridotta ottenendo 52 mg (0.093 mmol) di prodotto desiderato sottoforma di solido marrone con resa





quantitativa.

L'HPLC analitico del composto viene eseguito come per l'esempio 1;  $t_R$ =13.56 min; MS:  $[M+H]^+$ =551.4; NMR,  $^1H$ , ( $CDCl_3$ ): 8.07 (d, 1H,  $J$ =8.6 Hz); 7.64 (d, 1H,  $J$ =8.6 Hz); 7.17 (s, 1H); 5.69 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 2.72 (d, 6H,  $J$ =44.9 Hz); 2.24 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 1.63 (m, 4H).

#### Esempio 11

Intermedio di formula (7) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_2CH_3$

(R)- 2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanoato di litio.

Ad una soluzione del prodotto descritto nell'esempio 4 (79 mg, 0.15 mmol) in THF/MeOH/ $H_2O$  (3:2:1, 6ml), vengono aggiunti 23 mg (0.96 mmol) di LiOH. La reazione è mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per circa 18 ore, e, successivamente, per accelerare la reazione di idrolisi, la temperatura viene portata a 45°C per circa 27 ore. Il THF e il MeOH vengono quindi evaporati sotto pressione ridotta, e la soluzione alcalina viene ripartita tra AcOEt (25 ml) e acqua (25 ml). Si ottiene un emulsione che viene eliminata con l'aggiunta di NaCl e, separate le due fasi, si acidifica la fase acquosa con HCl 4N fino a pH=4. Si estrae quindi con EtOAc (25 ml), la fase organica viene poi lavata con brine, essiccata con solfato di sodio e infine, filtrata e portata a secchezza, fornisce 64 mg di prodotto sotto forma di solido giallo, per una resa dell'82%.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R$ =14.36 min; MS:  $[M+H]^+$ =511.0; NMR  $^1H$  (DMSO): 8.09 (s, 1H); 8.06 (d, 1H,  $J$ =8.6 Hz); 7.73 (d, 1H,  $J$ =8.6 Hz); 7.64 (d, 1H,  $J$ =8.3 Hz); 7.46 (t, 1H,  $J$ =7.9 Hz); 7.34 (d, 1H,  $J$ =7.6 Hz); 7.27 (s, 1H), 5.51 (dd, 2H,  $J_1$ =13.8 Hz,

$J_2=10.8$  Hz); 2.61 (s, 3H); 2.54 (s, 3H); 1.62 (dd, 2H,  $J_1=14.4$  Hz,  $J_2=7.1$  Hz); 1.01 (s, 3H); 0.61 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz).

In modo analogo sono stati sintetizzati i composti degli esempi qui di seguito riportati.

#### Esempio 12

Intermedio di formula (7) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_2CH_3$   
(S)- 2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil) benzensul-  
fonammido]-2-metilbutanoato di di litio.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=14.24$  min; NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 8.09 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.62-7.47 (m, 3H,  $J=48.5$  Hz); 7.15 (s, 1H); 5.62 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz); 5.56 (s, 1H); 5.47 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz); 2.66 (s, 3H); 2.53 (s, 3H); 1.86-1.64 (m, 2H,  $J=58.6$  Hz); 1.37 (s, 3H); 0.95 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz).

#### Esempio 13

Intermedio di formula (7) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=CH_3$

Acido 2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensul-  
fonammido]-2-metilpropanoico.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=9.09$  min; MS:  $[M+H]^+=497.0$ .

#### Esempio 14

Intermedio di formula (7) in cui  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=CH_3$

Acido-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensul-  
fonammido]-2-metilpropanoico.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.34$  min; MS:  $[M+H]^+=483.0$ , NMR  $^1H$ , ( $CDCl_3$ ): 8.68 (d, 1H,

J=8.6Hz); 8.17 (d, 1H, J=8.7 Hz); 7.83 (t, 1H, J=8.1 Hz); 7.63 (d, 1H, J=8.7); 7.75-7.66 (m, 2H); 5.66 (s, 2H); 5.50 (s, 1H); 2.94 (s, 3H); 1.52 (s, 6H).

#### Esempio 15

Intermedio di formula (7) in cui R4=R5=CH3, R2 ed R3 congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile

Acido-1-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)] benzensulfonammido-1-ciclopentancarbossilico.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6; t<sub>R</sub>=9.99 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=523.0

#### Esempio 16

Intermedio di formula (7) in cui R4=H, R5=CH3, R2 ed R3 congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile

Acido-1-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)] benzensulfonammido-1-ciclopentancarbossilico.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1; eq.: t<sub>R</sub>=13.18 min(42.6%)- t<sub>R</sub>=13.35 min(49.4%); MS: [M]<sup>-</sup>=507.0; NMR, <sup>1</sup>H, (DMSO): 12.57 (br s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.20 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.76 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.33-7.58 (m, 4H, J=77.1 Hz); 5.53 (s, 2H); 2.59 (s, 3H); 1.94-1.84 (m, 4H, J=42.3 Hz); 1.60-1.30 (m, 4H, J=92.8 Hz).

#### Esempio 17

Intermedio di formula (9) in cui R4=R5=CH3, R2=CH3, R3=CH2CH3

(R)-N-(3-tert.butilossicarbamoilpropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanammide.

Ad una soluzione in DMF (2 ml) del prodotto descritto nell'esempio 22 (64 mg, 0.12mmol), si aggiungono 22 mg (0.16 mmol) di HOAt e 29 mg (0.15

mmol) di EDC.HCl. Si lascia in agitazione a 0°C per circa 30 min, quindi si aggiungono 32 mg (0.18 mmol) di tert-butil-N-(3-amminopropil) carbammato diluiti in 2 ml di DMF. Si lascia in agitazione per un giorno portando la reazione a temperatura ambiente. Il solvente viene evaporato e il prodotto viene purificato per cromatografia preparativa utilizzando una colonna Symmetry Prep<sup>TM</sup> con riempimento RP-18 10 µm, eluendo con un gradiente dal 90% di acqua in acetonitrile a un 50% di acqua in acetonitrile nell'arco di 40 minuti con un flusso di 10 ml/min. Le frazioni corrispondenti al prodotto isolato, sono state riunite e, una volta evaporato il solvente, sono stati ottenuti 48 mg di prodotto sottoforma di olio incolore per una resa del 58%.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R$ =17.20 min.

In maniera analoga sono stati sintetizzati i composti degli esempi qui di seguito riportati.

#### Esempio 18

Intermedio di formula (9) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=CH_3$

N-(3-tert.butilossicarbamoilpropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropanammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R$ =11.94 min; MS:  $[M+H]^+=653.1$ .

#### Esempio 19

Intermedio di formula (9) in cui  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=CH_3$

N-(3-tert.butilossicarbamoilpropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropanammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio



6;  $t_R=15.52$  min; MS:  $[M+H]^+=639.1$ .

#### Esempio 20

Intermedio di formula (9) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile

N-(3-tert.butilossicarbamoilpropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido] ciclopentan-1-carbossiammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=12.10$  min; MS:  $[M+H]^+=679.2$ .

#### Esempio 21

Intermedio di formula (9) in cui  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_3$ ,  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti formano un ciclopentile

N-(3-tert.butilossicarbamoilpropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]ciclopentan-1-carbossiammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=16.24$  min; MS:  $[M+H]^+=665.1$ .

#### Esempio 22

Composto secondo la formula (I) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_2CH_3$ ,  $X = Cl$ ,  $B=NH(CH_2)_3NH_2$

(R)-N-(3-amminopropil)-2-[2,4 dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanammide.

Una soluzione di HCl 4N in diossano (2ml) viene aggiunta goccia a goccia, a temperatura ambiente, ad una soluzione metanolica (4 ml) dell'intermedio descritto nell'esempio 23 (48 mg, 0.072 mmol). Il sistema viene tenuto sotto agitazione per circa un'ora. La miscela viene poi portata a secchezza sotto pressione ridotta; il residuo è ripreso con una soluzione di

MeOH/ toluene che, successivamente evaporata, fornisce un solido bianco. Il prodotto viene quindi lavato con etere etilico e, una volta filtrato, viene ripartito tra AcOEt (25 ml) e una soluzione acquosa al 5% di  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml); le due fasi vengono separate e la fase organica viene lavata con 25 ml di una soluzione acquosa al 5% di  $\text{NaHCO}_3$ . Le fasi acquose riunite sono retroestratte con 25 ml di AcOEt, infine, le fasi organiche riunite sono lavate con brine, essiccate su solfato di sodio, filtrate ed evaporate. Si ottengono 27 mg un olio incolore per una resa del 66%.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=9.42$  min;

MS:  $[M+H]=567.1$ ; NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 8.06 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.91 (br s, 1H); 7.78 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz); 7.48 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz); 7.37 (d, 1H,  $J=7.3$  Hz); 7.29 (s, 1H), 6.40 (br s, 2H,  $J=77.6$  Hz); 5.52 (s, 2H); 3.21-3.05 (m, 2H, 66.19); 2.67 (t, 2H,  $J=7.08$ ); 2.62 (s, 3H); 2.54 (s, 3H); 1.83-1.65 (m, 2H,  $J=73.2$ ); 1.65-1.55 (m, 2H,  $J=14$  Hz); 1.21 (s, 3H); 0.68 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz).

In maniera analoga sono stati sintetizzati i composti degli esempi qui di seguito riportati.

#### Esempio 23

Composto secondo la formula (I) come per l'esempio 22 ma con  $R_3=\text{CH}_3$

Bis trifluoroacetato di N-(3-amminopropil)-2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.38$  min; MS:  $[M+H]^+=553.1$ .

---

Esempio 24

Composto secondo la formula (I) come per l'esempio 22 ma dove B= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCOY con Y= 4-ammidinofenile

Bis trifluoroacetato di (R)-N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanammide.

Ad una soluzione, raffreddata a 0°C, di acido 4-amidino benzoico (12 mg, 0.060 mmol) e HOAt (11 mg, 0.081 mmol) in DMF (1 ml), si aggiunge EDC.HCl (17 mg, 0.089 mmol) in un'unica porzione. Dopo 30 minuti di agitazione si aggiunge il composto descritto nell'esempio 24 (21 mg, 0.037 mmol) sciolta in 2 ml di DMF: l'aggiunta viene fatta a 0°C e il sistema viene mantenuto a questa temperatura per altri 30 minuti, poi si lascia rinvenire la reazione a temperatura ambiente.

Dopo circa 18 ore si ferma l'agitazione e la DMF viene eliminata sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto viene sciolto in 3 ml di soluzione acquosa allo 0.1% di TFA e filtrato su Anotop 25. La soluzione acquosa così ottenuta viene sottoposta a cromatografia preparativa eluendo con un gradiente dal 90% di acqua in acetonitrile a un 50% di acqua in acetonitrile nell'arco di 40 minuti, con un flusso di 10 ml/min. Le frazioni corrispondenti al prodotto isolato, vengono riunite e, una volta evaporato il solvente, si ottengono 20 mg di prodotto sottoforma di olio incolore per una resa del 57%. L'olio viene triturato con etere etilico (3 ml) e filtrato sotto campana d'azoto. Il solido ottenuto viene lavato con etere etilico ed essiccato sotto corrente di azoto per dare 8.8 mg di solido bianco (resa 26%).

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio

6;  $t_R=11.44$  min; MS:  $[M+H]^+=713.1$ .

In modo analogo sono stati sintetizzati i composti degli esempi di seguito riportati, tenendo presente che per i prodotti recanti il metile sull'atomo di azoto solfonamidico, è previsto un passaggio in più nella procedura sintetica. Detto passaggio è descritto in riferimento alla preparazione dell'intermedio di cui all'esempio 10.

#### Esempio 25

Composto secondo la formula (I) come in esempio 24, ma con configurazione (S)

Bis trifluoroacetato di (S)-N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metilbutanamamide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=11.59$  min; MS:  $[M+H]^+=713.1$ ;

#### Esempio 26

Composto secondo la formula (I) come in esempio 23, ma con B=NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCOY con Y= 4-ammidinofenile

Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico del composto viene nelle stesse condizioni dell'esempio 2;  $t_R=13.87$  min; MS:  $[M+H]^+=699.2$ .

#### Esempio 27

Composto secondo la formula (I) come in esempio 26, ma con R<sub>4</sub>=H;

Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-





[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=10.07$  min; MS:  $[M+H]^+=685.1$ .

#### Esempio 28

Composto secondo la formula (I) in cui  $R_4=R_5=CH_3$ ,  $X=Cl$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di C cui sono uniti rappresentano il ciclopentano,  $B=NH(CH_2)_3NHCOY$  con  $Y=4$ -ammidinofenile

Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)bensensulfonammido]ciclopentan-1-carbossiammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.32$  min; MS:  $[M+H]^+=725.2$ .

#### Esempio 29

Composto secondo la formula (I) come in esempio 28, ma con  $R_4=H$ ,

Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-1-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)bensensulfonammido]ciclopentan-1-carbossiammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=10.94$  min; MS:  $[M+H]^+=711.2$ .

#### Esempio 30

Composto secondo la formula (I) come in esempio 28, ma con  $R_1=CH_3$ ,

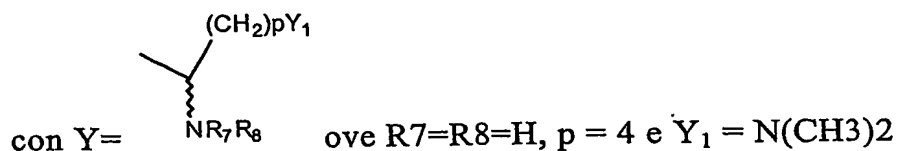
Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)]-1-N'-metil bensensulfonammido-

1-ciclopentancarbossiammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 3;  $t_R=8.49$  min; MS:  $[M+H]^+=739.1$ .

### Esempio 31

Composto secondo la formula (I) come per l'esempio 27



Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1-ammino-5-dimetilamino-pentil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito come descritto per l'esempio 6,  $\lambda=254$  nm;  $t_R=7.30$  min; MS:  $[M+H]^+=695.1$ .

### Esempio 32

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con  $p = 3$  e  $Y_1 = NH_2$

Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1,4-diammino-butil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=7.61$  min; MS:  $[M+H]^+=652.9$ .

### Esempio 33

Composto secondo la formula (I) come in esempio 32, ma con  $Y_1 =$  guanidino

Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1-ammino-4-guanidinobutil)-3-

carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-  
benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide. chinolinilossimetil)

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.07$  min; MS:  $[M+H]^+=695.1$ .

#### Esempio 34

Composto secondo la formula (I) come in esempio 27, ma con Y = guanidinometile

Bis trifluoroacetato di N-[(guanidinometil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=10.69$  min; MS:  $[M+H]^+=637.9$ .

#### Esempio 35

Composto secondo la formula (I) come in esempio 26, ma con R4 = H, con Y= 4-guanidinofenile

Bis trifluoroacetato di N-[(4-guanidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=12.11$  min; MS:  $[M+H]^+=699.9$ .

#### Esempio 36

Composto secondo la formula (I) come in esempio 23, ma con R4 = H, B= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>2</sub>Y1 e Y1= p-ammidino-fenile

Tris trifluoroacetato di N-[(4-ammidinobenzil)-3-amminopropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-

propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=5.77$  min; MS:  $[M+H]^+=672.1$ .

#### Esempio 37

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con NR7R8 che congiuntamente rappresentano un gruppo guanidino,  $p=3$  e  $Y1$ =guanidino

Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1,5-Bis-guanidino-butyl)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-methyl-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=10.83$  min; MS:  $[M+H]^+=737.1$ .

#### Esempio 38

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con  $Y1=NH_2$

Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1,5-diamminopentil)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=7.42$  min; MS:  $[M+H]^+=667.2$ .

#### Esempio 39

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con  $Y1$ =guanidino

Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1-ammino-5-guanidinopentil)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio



6;  $t_R=10.20$  min; MS:  $[M+H]^+=709.1$ .

#### Esempio 40

Composto secondo la formula (I) come in esempio 37, ma con  $p = 4$

Tris trifluoroacetato di N-[(S)-1,5-di-guanidinopentil)-3-carbamoylpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=11.11$  min; MS:  $[M+H]^+=751.1$ .

#### Esempio 41

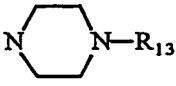
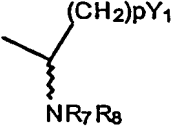
Composto secondo la formula (I) come in esempio 23, ma con  $R_4 = H$ ,  $B = NH(CH_2)_3NH(CH_2)_6Y_1$ ,  $Y_1 = NH_2$

Tris trifluoroacetato di N-[(6-amminoesil)-3-amminopropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=5.44$  min; MS:  $[M+H]^+=638.2$ .

#### Esempio 42

Composto secondo la formula (I) in cui  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_3$ ,  $X=Cl$ ,  $R_1=H$ ,

$R_2=R_3=CH_3$ ,  $B =$  ,  $R_{13}=COY$ ,  $Y =$  , in cui  $R_7=R_8=H$ ,  $p = 4$  e  $Y_1=N(CH_3)_2$

Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-amino-6-dimetilammino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio

6;  $t_R=8.16$  min; MS:  $[M+H]^+=707.2$ .

#### Esempio 43

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con B=NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOY

N-(((S)-1-amino-5-dimetilamino-pentil)-3-carbamoiletil)- 2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=8.22$  min; MS:  $[M+H]^+=681.1$ .

#### Esempio 44

Composto secondo la formula (I) come per l'esempio 23 ma con R<sub>4</sub> = H, B = N(Y)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>, Y = 4-ammino-butil, Y<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>

N-(4-Amino-butil)-N-(3-amino-propil)- 2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=4.66$  min; MS:  $[M+H]^+=610.2$ .

#### Esempio 45

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con R<sub>13</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>Y<sub>1</sub> e Y<sub>1</sub>=guanidino

N-{2-[4-(6-guanidinoesil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido-2-metil-propionammide tris trifluoroacetato

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.46$  min; MS:  $[M+H]^+=692.2$ .

Esempio 46

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con R13=H

Bis trifluoroacetato di N-piperazinil-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=5.98$  min; MS:  $[M+H]^+=551.1$ .

Esempio 47

Composto secondo la formula (I) come in esempio 23, ma con R4 = H,  
B = 4(1-piperidinil)piperidina

Bis trifluoroacetato di N[4(1-piperidinil)piperidinil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.76$  min; MS:  $[M+H]^+=633.3$ .

Esempio 48

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con R13= ammidino

4-{2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammino]-2-metil-propionil}-piperazina-1-carbossiamidina.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.34$  min; MS:  $[M+H]^+=593.3$ .

Esempio 49

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con B = 4-(3-piperidin-4-il-propil)-piperidin-1-il

Bis trifluoroacetato di 2,4-Dicloro-N-{1,1-dimetil-2-osso-2-[4-(3-piperidin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-etil}-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)

benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.96$  min; MS:  $[M+H]^+=675.3$ .

#### Esempio 50

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con B = 4(dimetilammino)piperidinil

Bis trifluoroacetato di N[4(dimetilammino)piperidinil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

#### Esempio 51

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 44, ma con B= cis-3,5- dimetil-piperazinil

2,4-Dicloro-N-[2-(cis-3,5-dimetil-piperazinil)-1,1-dimetil-2-ossoetil]-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.35$  min; MS:  $[M+H]^+=579.2$ .

#### Esempio 52

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con B= [1,4]diazepan-1-il

2,4-Dicloro-N-(2-[1,4]diazepan-1-il-1,1-dimetil-2-ossoetil)-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.20$  min; MS:  $[M+H]^+=656.1$ .

#### Esempio 53

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con B= 2,5-





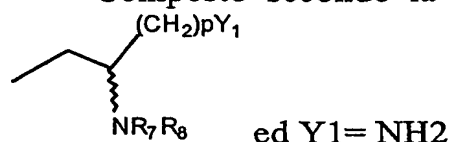
diazabicciclo[2.2.1]eptil-2-il

2,4-Dicloro-N-[2-(2,5-diazabicciclo[2.2.1]eptil-2-il)-1,1-dimetil-2-ossoetil]-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.20$  min; MS:  $[M+H]^+=563.1$ .

#### Esempio 54

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con Y=



Tris trifluoroacetato di N-[[((S)-2,6-diamminoetil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.72$  min; MS:  $[M+H]^+=681.1$ .

#### Esempio 55

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con, B= (N-3-piperidinilmetil)-3-amminopropil.

Tris cloridrato di N-[(N-3-piperidinilmetil)-3-amminopropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.14$  min; MS:  $[M+H]^+=636.1$ .

#### Esempio 56

Composto secondo la formula (I) come in esempio 27, ma con Y= 4-guanidino-benzil

Bis trifluoroacetato di N-[(4-guanidinobenzil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=8.19$  min; MS:  $[M+H]^+=714.1$ .

#### Esempio 57

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con  $p=1$  ed  $Y1=4$ -guanidino-fenil

Tris trifluoroacetato di N-[(S)-1-ammino-2-(4-guanidinofenil)etil]-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.45$  min; MS:  $[M+H]^+=743.2$ .

#### Esempio 58

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con  $B=NHY$ ,  $Y=(CH_2)_3Y1$ , ed  $Y1=4$ -(3-Amino-propil)-piperazin-1-il,

Bis trifluoroacetato di N-{3-[4-(3-Amino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=9.34$  min; MS:  $[M+H]^+=665.3$ .

#### Esempio 59

Composto secondo la formula (I) come per l'esempio 23, ma con  $R4 = H$ ,  $B = NH(CH_2)_2NHY$  e  $Y = ammidil$

Bis trifluoroacetato di 2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)

benzensulfonammido]-N-(2-guanidinoetil)-2-metilpropionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.51$  min; MS:  $[M+H]^+=567.3$ .

#### Esempio 60

Composto secondo la formula (I) in cui  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_3$ ,  $X=Cl$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=R_3=CH_3$ ,  $B=NH(CH_2)_3NHY$ ,  $Y=(3\text{-dimetilaaminopropil})\text{-ammidino}$

Tris trifluoroacetate di N-{3-[N'-(3-dimetilamminopropil)-guanidino]-propil}-2-[2,4-dichloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=6.22$  min; MS:  $[M+H]^+=$ .

#### Esempio 61

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con  $p=3$  ed  $Y_1 = \text{guanidino}$

Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.62$  min; MS:  $[M+H]^+=707.1$ .

#### Esempio 62

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con  $R_{13}=(CH_2)_6NH_2$

Tris trifluoroacetato di N-{2-[4-(6-amminoetil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio

6;  $t_R=6.02$  min; MS:  $[M+H]^+=649.9$ .

### Esempio 63

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con Y= 2-piperazinil

N-{2-[4-(piperazin-2il)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.54$  min; MS:  $[M+H]^+=663.0$ .

### Esempio 64

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con Y = 4 - ammidinofenil

N-[2-[4-(4-amidino-benzoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=11.76$  min; MS:  $[M+H]^+=697.1$ .

### Esempio 65

Composto secondo la formula (I) come in esempio 33, ma con configurazione (R)

N-(((R)-1-amino-4-guanidinobutil)-3-carbamoilpropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.03$  min; MS:  $[M+H]^+=695.2$ .



Esempio 66

Composto secondo la formula (I) come in esempio 44, ma con Y=CH<sub>2</sub>Y ed Y1= piperazinil

N-{2-[4-(piperazin-1-ilacetil)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1; t<sub>R</sub>=7.67 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=667.1.

Esempio 67

Composto secondo la formula (I) come in esempio 66, ma con Y1 = 4-piperidinil

N-{2-[4-2-(piperidin-4-il-acetil)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1; t<sub>R</sub>=8.32 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=676.1.

Esempio 68

Composto secondo la formula (I) come in esempio 31, ma con R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=CH<sub>3</sub>

-[(((S)-1-dimetilamino-5-dimetilamino-pentil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionamide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1; t<sub>R</sub>=7.54 min; MS: [M+H]<sup>+</sup>=723.2.

Esempio 69

Composto secondo la formula (I) come in esempio 66, ma con Y= CH<sub>2</sub>-

NHY1 ed Y1 =4-piperidil

N-{2-[4-[N-(4-piperidil)glicil]-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil}-  
2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris  
trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=7.42$  min; MS:  $[M+H]^+=691.2$ .

#### Esempio 70

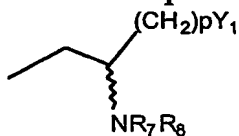
Composto secondo la formula (I), come in esempio 66, ma con Y1= 4-  
(2-aminoetil)piperazin-1 il,

N-{2-[4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1 il)acetil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-  
osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesul-fonammide  
tetra trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=7.59$  min; MS:  $[M+H]^+=720.2$ .

#### Esempio 71

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con Y=



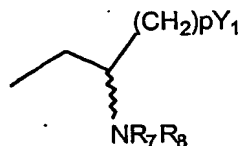
, in cui  $R_7=R_8=H$ ,  $p = 3$ ,  $Y_1 = \text{guanidino}$

N-{2-[4-(3-(R)-Amino-6-guanidino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-  
osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesul-fonammide  
tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=7.42$  min; MS:  $[M+H]^+=721.1$ .

#### Esempio 72

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con Y=



N-{2-[4-(3-(S)-amino-6-dimetilamino-esanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesul-fonammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.64$  min; MS:  $[M+H]^+=707.1$ .

#### Esempio 73

Composto secondo la formula (I) come in esempio 72, ma con  $p = 4$

N-{2-[4-(3-(S)-amino-7-dimetilamino-eptanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesul-fonammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.59$  min; MS:  $[M+H]^+=721.2$ .

#### Esempio 74

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con  $R_{13} = (3\text{-amminopropil})\text{-ammidino}$

N-(3-Amino-propil)-4-{2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-benzenesulfonilamino]-2-metil-propionil}-piperazina-1-carbossammidina tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=8.50$  min; MS:  $[M+H]^+=650.2$ .

#### Esempio 75

Composto secondo la formula (I) come in esempio 42, ma con  $p = 3$

N-[2-[4-(2-(S)-amino-5-dimetilamino-pentanoil))-piperazin-1-il]- 1,1-

dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesul-  
fonammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=7.28$  min; MS:  $[M+H]^+=693.1$ .

#### Esempio 76

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 44, ma con B=  
piperazinil

2,4-Dicloro-N-[1,1-dimetil-2-osso-2-piperazinil-etil]-3-(2-metil-8-  
chinolinilossimetil) benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=5.6$  min; MS:  $[M+H]^+=551.1$ .

#### Esempio 77

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 44, ma con B=  
[1,4]diazepanil

2,4-Dicloro-N-[2-[1,4]diazepanil-1,1-dimetil-2-ossoetil]-3-(2-metil-8-  
chinolinilossimetil) benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=6.2$  min; MS:  $[M+H]^+=656.1$ .

#### Esempio 78

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 44, ma con B=  
2,5-diaza-biciclo[2.2.1]ept-2-il

2,4-Dicloro-N-[2-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]ept-2-il)-1,1-dimetil-2-osso-etil]-  
3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio  
1;  $t_R=6.2$  min; MS:  $[M+H]^+=563.1$ .





Esempio 79

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 44, ma con B N-(4-guanidino-butil)-N-(3-guanidino-propil)

2-[2,4-Dicloro-3-(2-methyl-chinolin-8-ilossimetil)-benzenesolfonilamino]-N-(4-guanidino-butil)-N-(3-guanidino-propil)-2-metil-propionamide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=5.8$  min; MS:  $[M+H]^+=694.1$ .

Esempio 80

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 61, ma con chiralità R.

Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(R)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=7.45$  min; MS:  $[M+H]^+=707.0$ .

Esempio 81

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 61, ma con  $R_4=CH_3$ .

Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=8.32$  min; MS:  $[M+H]^+=721.2$ .

Esempio 82

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 42, ma con

R4=CH3.

Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-amino-6-dimetilammino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=13.34$  min; MS:  $[M+H]^+=721.2$ .

#### Esempio 83

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 71, ma con R4=CH3.

N-{2-[4-(3-(S)-amino-6-dimetilammino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=13.34$  min; MS:  $[M+H]^+=721.2$ .

#### Esempio 84

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 71, ma con R4=CH3.

N-(4-Amino-pentil)-N-(3-amino-propil)-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato.

L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 1;  $t_R=8.38$  min; MS:  $[M+H]^+=735.2$ .

#### Esempio 85

Composto secondo la formula (I) secondo l'esempio 73, ma con R4=CH3.

N-{2-[4-(3-(S)-amino-7-dimetilamino-eptanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato.

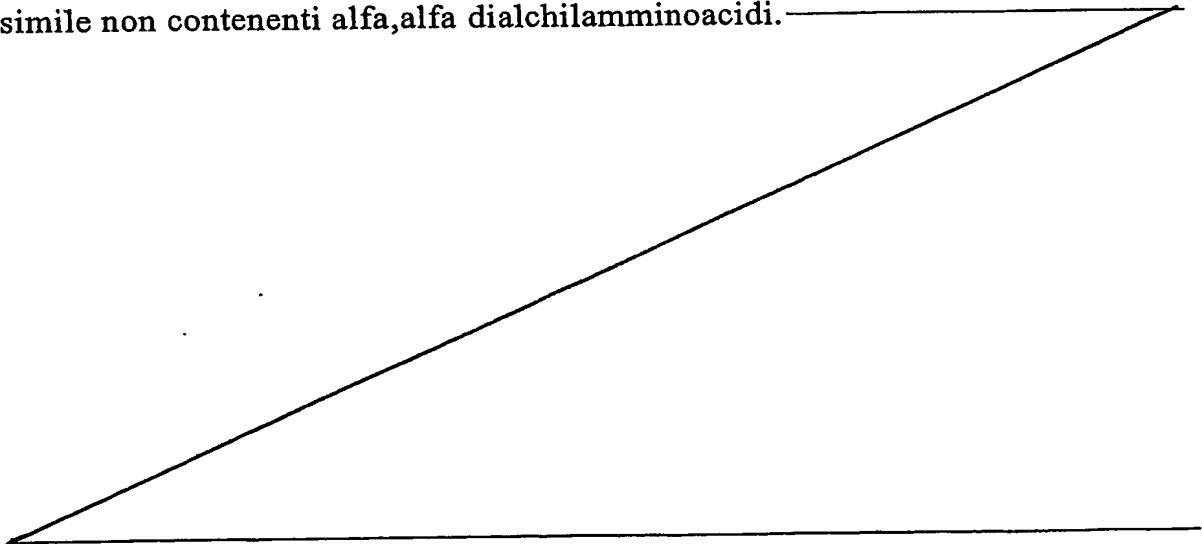
L'HPLC analitico viene eseguito nelle stesse condizioni dell'esempio 6;  $t_R=13.56$  min; MS:  $[M+H]^+=735.2$ .

### Attività biologica

La valutazione dell'affinità per il recettore B2 dei composti della presente invenzione è stata effettuata come binding al recettore B2 umano espresso in fibroblasti umani W138, seguendo la metodologia descritta in Phagoo et al., Br. J. Pharmacol. (1996) 119: 863-868.

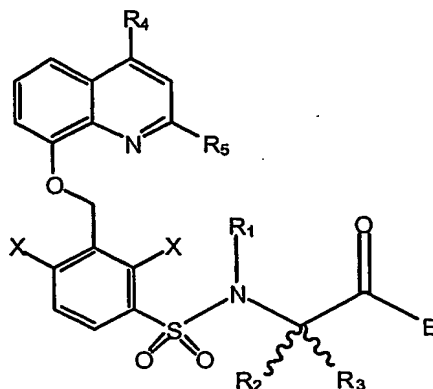
La percentuale di inibizione di binding alla concentrazione di  $10 \mu M$  per i composti finali è del 100%.

L'attività in vivo dei composti della presente invenzione è stata valutata come efficacia nell'inibire il broncospasmo indotto da BK nella cavia, seguendo la metodologia descritta da Tramontana et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 296:1051-1057, 2001. I composti oggetto della presente invenzione mostrano potenza e durata d'azione superiori rispetto a strutture di classe simile non contenenti alfa,alfa dialchilamminoacidi.



# RIVENDICAZIONI

1) Composti basici di formula generale (I):

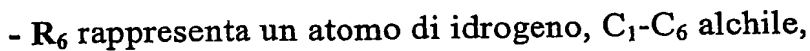


(I)

in cui

- $R_1$  rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .
- $R_2$  ed  $R_3$  possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ , oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio
- $R_4$  ed  $R_5$  sono uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .
- $X$  è scelto nel gruppo costituito da alogeno,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $CN$ ,  $C_1-C_4$  alchile.
- $B$  deve presentare almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e può essere scelto nel gruppo costituito da:
  - $NR_6(CH_2)_nNHCOY$ ,  $NR_6(CH_2)_nN(R_6)-Y$ ,  $NR_6(CH_2)_nN(Y)_2$ ,  $NR_6Y$ ,  $N(Y)_2$ ,  $N(Y)(CH_2)_pY_1$  e dai radicali: \_\_\_\_\_

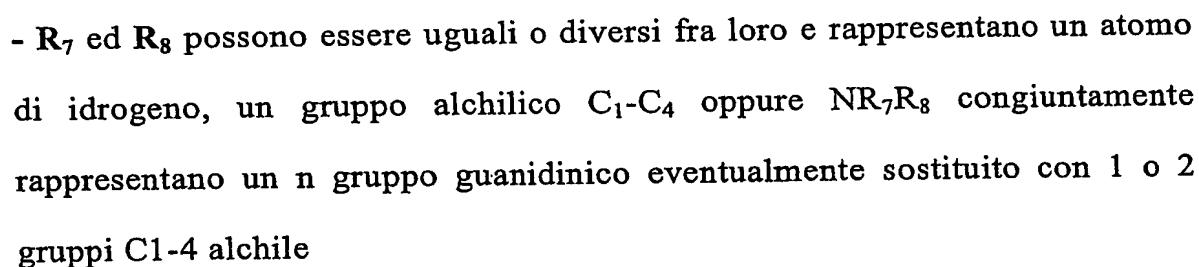




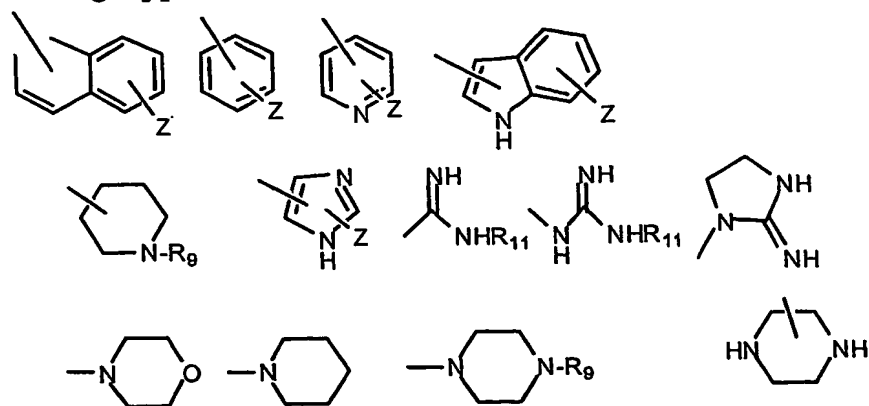
- n=1-12 e

- Y è scelto fra: idrogeno,  $(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_6\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{Y}_1)_2$ ,  $\text{NR}_5\text{R}_6$ ,

oppure fra i seguenti radicali:



-  $Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da  $N(R_6)_2$ , o dai seguenti radicali:



- Z è scelto nel gruppo costituito da H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, OR<sub>6</sub>, SR<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, OCOR<sub>6</sub>, COR<sub>10</sub>, NHCOR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SOR<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, F, imidazolo, fenile, ammidina, guanidina, guanidil-metile
- R<sub>9</sub> è scelto nel gruppo costituito da idrogeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ammidina eventualmente sostituita con 1 o 2 gruppi C1-4 alchile o guanidina eventualmente sostituita con 1 o 2 gruppi C1-4 alchile
- R<sub>10</sub> è scelto nel gruppo costituito da OR<sub>6</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>12</sub>,
- R<sub>11</sub> è scelto nel gruppo costituito da idrogeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
- R<sub>12</sub> rappresenta un atomo di idrogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, COR<sub>6</sub>,
- R<sub>13</sub> è scelto nel gruppo costituito da H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y<sub>1</sub>, Y, COY.
- W=CH<sub>2</sub>, O, S, NR<sub>6</sub>
- p=1-6, q = 1-6

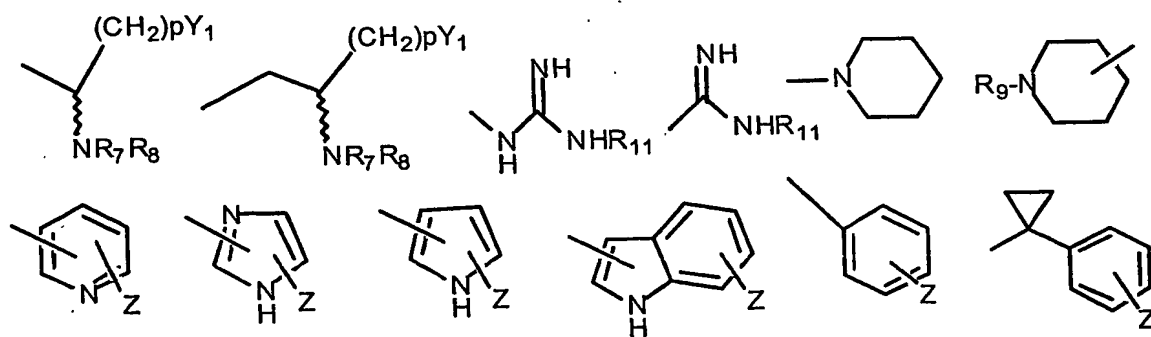
loro sali farmacologicamente accettabili di acidi inorganici o organici scelti nel gruppo: cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, fosforico, acetico, trifluoroacetico, propionico, ossalico, malico, maleico, succinico, malonico, aspartico, glutammico ed i possibili isomeri ottici o miscele degli stessi anche in forma racemica.

2) Composti secondo la rivendicazione 1, di formula generale (I), in cui:

- R<sub>1</sub> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> possono essere uguali o diversi fra loro e rappresentano un gruppo alchilico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oppure R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio
- R<sub>4</sub> ed R<sub>5</sub> sono uguali o diversi fra loro e rappresentano un atomo di idrogeno

o un gruppo alchilico  $C_1-C_4$ .

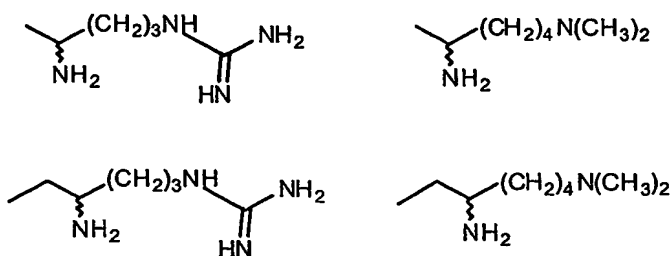
- X è scelto nel gruppo costituito da alogeno,  $OR_1$ ,  $SR_1$ , CN,  $C_1-C_4$  alchile.
- B deve presentare almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e rappresenta il gruppo  $NR_6(CH_2)_nNHCOR_1$ ,
- $R_6$  rappresenta un atomo di idrogeno,  $C_1-C_6$  alchile,
- $n=1-12$
- Y è scelto fra:  $(CH_2)_pY_1$ ,  $(CH_2)_pNR_6Y_1$ ,  $(CH_2)_pN(Y_1)_2$ ,  $NR_5R_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



e gli altri sostituenti sono definiti come sopra

3) Composti secondo la rivendicazione 2 in cui

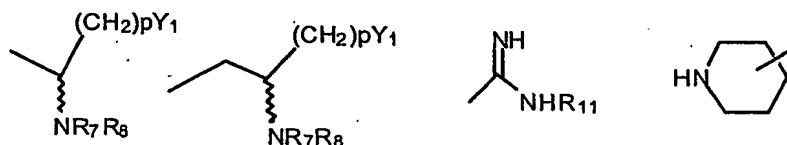
- $R_1$  è un atomo di idrogeno o metile
- $R_2$  ed  $R_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;
- $R_4$  e  $R_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,
- X è un atomo di cloro;
- B rappresenta il gruppo  $NH(CH_2)_3NHCOR_1$  in cui Y è scelto nel gruppo: 4-ammidino-fenile,



4) Composti secondo la rivendicazione 1 in cui:

- B rappresenta il gruppo  $\text{NR}_6(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_6)-\text{Y}$  o  $\text{NR}_6(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{Y})_2$ ,

- Y è scelto fra: idrogeno,  $(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_6\text{Y}_1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{Y}_1)_2$ ,  $\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  
oppure fra i seguenti radicali:



e gli altri sostituenti sono definiti come nella rivendicazione 1.

5) Composti secondo la rivendicazione 4 in cui:

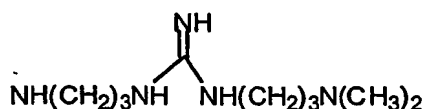
-  $\text{R}_1$  è un atomo di idrogeno o metile

-  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;

-  $\text{R}_4$  e  $\text{R}_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,

- X è un atomo di cloro;

- B rappresenta il gruppo  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ , oppure

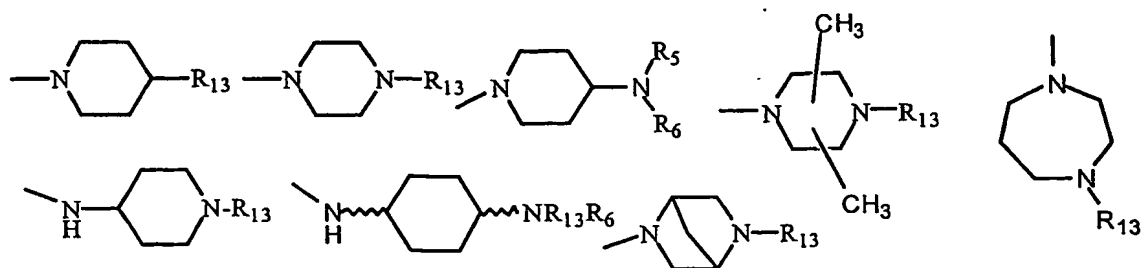


6) Composti secondo la rivendicazione 1, di formula generale (I), in cui:

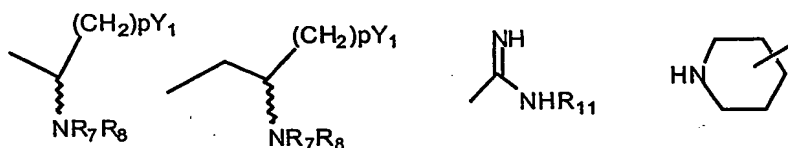
- B è scelto nel gruppo costituito da  $\text{NR}_6\text{Y}$ ,  $\text{N}(\text{Y})_2$ ,  $\text{N}(\text{Y})(\text{CH}_2)_p\text{Y}_1$  e dai radicali:







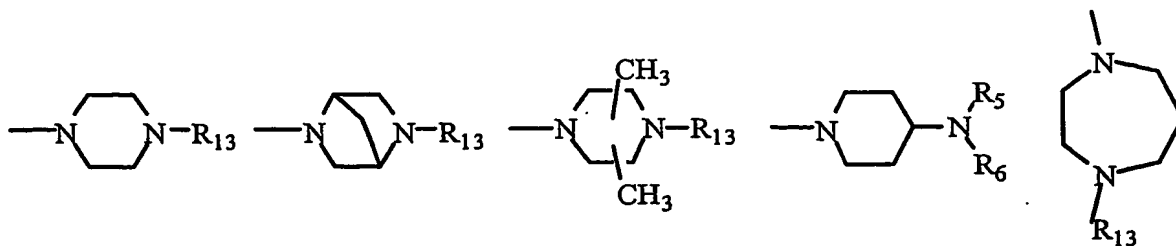
- Y è scelto fra:  $(CH_2)_p Y_1$ ,  $(CH_2)_p NR_6 Y_1$ ,  $(CH_2)_p N(Y_1)_2$ ,  $NR_5 R_6$ , oppure fra i seguenti radicali:



e gli altri sostituenti sono definiti come nella rivendicazione 1.

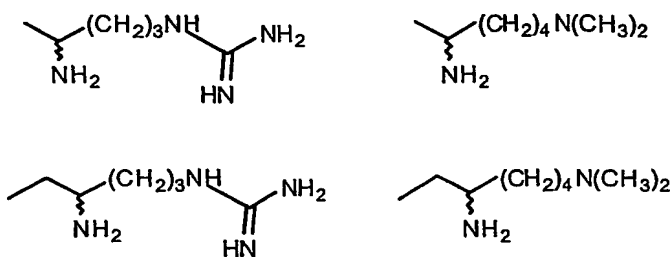
7) Composti secondo la rivendicazione 6, in cui:

- $R_1$  è un atomo di idrogeno o metile
- $R_2$  ed  $R_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;
- $R_4$  e  $R_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,
- X è un atomo di cloro;
- B rappresenta un gruppo scelto fra:



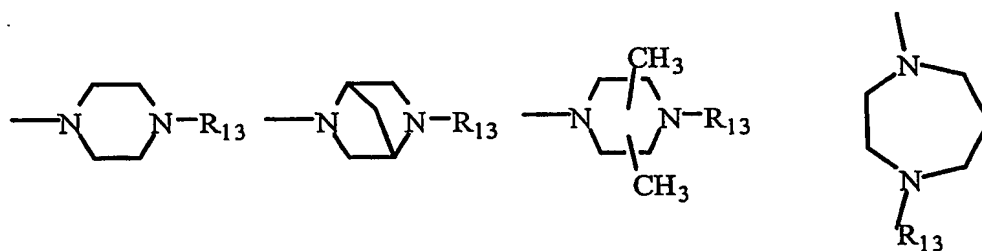
in cui  $R_{13}$  rappresenta:

H,  $(CH_2)_6NH_2$ ,  $(CH_2)_6NH-C(=NH)NH_2$ , oppure un gruppo:



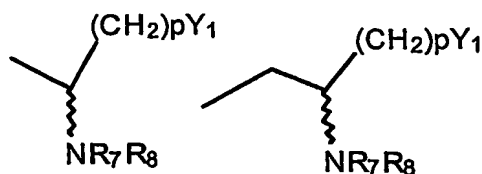
8) Composti secondo la rivendicazione 6, di formula generale (I) in cui:

- $R_1$  è un atomo di idrogeno o metile
- $R_2$  ed  $R_3$ , uguali o diversi fra loro, sono scelti fra metile o etile, oppure  $R_2$  ed  $R_3$  congiuntamente all'atomo di carbonio a cui sono uniti rappresentano un gruppo alifatico ciclico avente da 3 a 7 atomi di carbonio;
- $R_4$  e  $R_5$  uguali o diversi fra loro, rappresentano un idrogeno oppure un metile,
- $X$  è un atomo di cloro;
- **B** contiene almeno due gruppi amminici con caratteristiche basiche, in forma libera o salificata, ed è scelto nel gruppo:

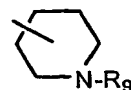
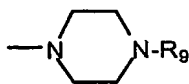
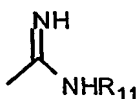


in cui  $R_{13}$  rappresenta Y oppure COY;

Y è un gruppo  $(CH_2)_pY_1$ ,  $(CH_2)_pNR_6Y_1$  oppure è scelto fra



$Y_1$  è scelto nel gruppo costituito da:  $N(R_6)_2$  e dai radicali



9) Composti di formula generale (I), secondo le rivendicazioni da 1 a 8, che sono:

- (R)-N-(3-amminopropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)-benzen sulfonammido]-2-metilbutanammide
- Bis trifluoroacetato di N-(3-amminopropil)-2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- Bis trifluoroacetato di (R)-N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilbutanammide
- Bis trifluoroacetato di (S)-N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metilbutanammide.
- Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido] ciclopentan-1-carbossiammide
- Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-1-[2,4-

dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]ciclopentan-1-carbossiammide

- Bis trifluoroacetato di N-[(4-ammidinofenil)-3-carbamoilpropil]-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8-chinolinilossimetil)]-1-N'-metil benzensulfonammido-1-ciclopentancarbossiammide

- Tris trifluoroacetato di N-[((S)-1-ammino-5-dimetilamino-pentil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide

- Tris trifluoroacetato di N-[((S)-1,4-diammino-butil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

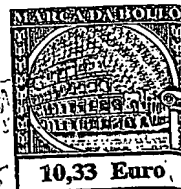
- Tris trifluoroacetato di N-[((S)-1-ammino-4-guanidinobutil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

- Bis trifluoroacetato di N-[(guanidinometil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

- Bis trifluoroacetato di N-[(4-guanidinofenil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide

- Tris trifluoroacetato di N-[((S)-1,5-di-guanidinopentil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide

- Tris trifluoroacetato di N-[(4-ammidinobenzil)-3-amminopropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-



propionammide

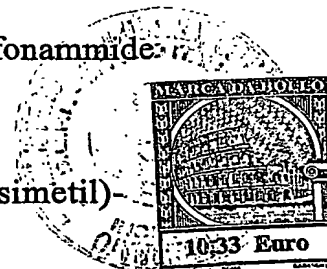
- Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1,5-Bis-guanidino-butyl)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1,5-diamminopentil)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1-ammino-5-guanidinopentil)-3-carbamoylpropyl)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris trifluoroacetato di N-[(6-amminoetil)-3-amminopropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzensulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-amino-6-dimetilammino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide
- N-(((S)-1-ammino-5-dimetilammino-pentil)-3-carbamoyl)-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato
- N-(4-Amino-butyl)-N-(3-amino-propil)-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-(6-guanidinoetil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato

- Bis trifluoroacetato di N-piperazinil-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- Bis trifluoroacetato di N[4(1-piperidinil)piperidinil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- 4-{2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammino]-2-metil-propionil}-piperazina-1-carbossiamidina
- Bis trifluoroacetato di 2,4-Dicloro-N-{1,1-dimetil-2-osso-2-[4-(3-piperidin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-etil}-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide
- Bis trifluoroacetato di N[4(dimetilammio)piperidinil]-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- 2,4-Dicloro-N-[2-(cis-3,5-dimetil-piperazinil)-1,1-dimetil-2-ossoetil]-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide
- 2,4-Dicloro-N-(2-[1,4]diazepan-1-il-1,1-dimetil-2-ossoetil)-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide
- 2,4-Dicloro-N-[2-(2,5-diazabicciclo[2.2.1]eptil-2-il)-1,1-dimetil-2-ossoetil]-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide
- Tris trifluoroacetato di N-(((S)-2,6-diamminoesil)-3-carbamoilpropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris cloridrato di N-[(N-3-piperidinilmetil)-3-amminopropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide
- Bis trifluoroacetato di N-[(4-guanidinobenzil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-

propionammide

- Tris trifluoroacetato di N-(((S)-1-ammino-2-(4-guanidinoetil)-3-carbamoylpropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide
- Bis trifluoroacetato di N-{3-[4-(3-Amino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide
- Bis trifluoroacetato di 2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-N-(2-guanidinoetil)-2-metilpropionammide
- Tris trifluoroacetate di N-{3-[N'-(3-dimetilamminopropil)-guanidino]-propil}-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil) benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide
- Tris trifluoroacetato di N-[2-[4-(2-(S)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide
- Tris trifluoroacetato di N-{2-[4-(6-amminoetil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide
- N-{2-[4-(piperazin-2il)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato
- N-[2-[4-(4-amidino-benzoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato
- N-(((R)-1-amino-4-guanidinobutil)-3-carbamoylpropil)-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionammide tris trifluoroacetato

- N-{2-[4-(piperazin-1-ilacetil)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato
- N-{2-[4-2-(piperidin-4-il-acetil)-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide bis trifluoroacetato
- [((S)-1-dimetilamino-5-dimetilamino-pentil)-3-carbamoilpropil]-2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil)benzenesulfonammido]-2-metil-propionamide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-[N-(4-piperidil)glicil]-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)acetil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tetra trifluoroacetato
- N-{2-[4-(3-(R)-Amino-6-guanidino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-(3-(S)-amino-6-dimetilamino-esanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-(3-(S)-amino-7-dimetilamino-eptanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato
- N-(3-Amino-propil)-4-{2-[2,4-dicloro-3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-





benzenesulfonilamino]-2-metil-propionil}-piperazina-1-carbossammidina tris trifluoroacetato

- N-[2-[4-(2-(S)-amino-5-dimetilamino-pentanoil))-piperazin-1-il]- 1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato

- 2,4-Dicloro-N-[1,1-dimetil-2-osso-2-piperazinil-etil]-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide

- 2,4-Dicloro-N-[2-[1,4]diazepanil-1,1-dimetil-2-ossoetil)-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammide

- 2,4-Dicloro-N-[2-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]ept-2-il)-1,1-dimetil-2-osso-etil]-3-(2-metil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide

- 2-[2,4-Dicloro-3-(2-methyl-chinolin-8-ilossimetil)-benzenesolfonilamino]-N-(4-guanidino-butil)-N-(3-guanidino-propil)-2-metil-propionamide

- N-[2-[4-(2-(R)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2-metil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide, tris trifluoroacetato

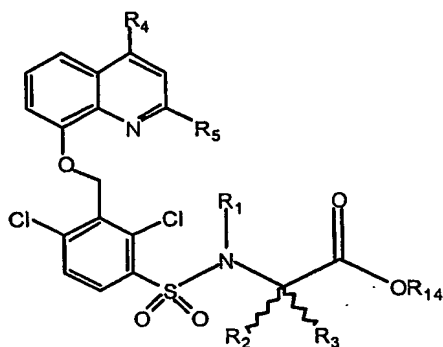
- N-[2-[4-(2-(S)-ammino-5-guanidino-pentanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonamide, tris trifluoroacetato

- N-[2-[4-(2-(S)-amino-6-dimetilammino-esanoil)-piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-chinolin-8-ilossimetil)-benzensulfonammide, tris trifluoroacetato

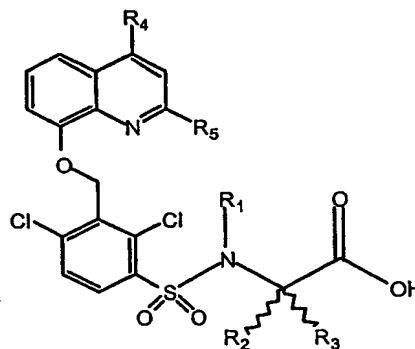
- N-{2-[4-(3-(S)-amino-6-dimetilamino-esanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil]-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato

- N-(4-Amino-pentil)-N-(3-amino-propil)- 2-[2,4 Dicloro-3-(2-metil-8-chinolinilossimetil) benzensulfonammido]-2-metilpropionammide tris trifluoroacetato
- N-{2-[4-(3-(S)-amino-7-dimetilamino-eptanoil)- piperazin-1-il]-1,1-dimetil-2-osso-etil}-2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-8- chinolinilossimetil)-benzenesulfonammide tris trifluoroacetato

10) Intermedi di sintesi di formula generale (6) o (7)



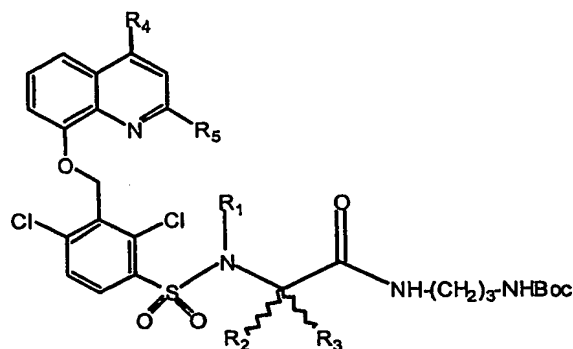
(6)



(7)

in cui  $R_1$  può essere H o metile,  $R_2$  ed  $R_3$  possono essere indipendentemente metile, etile o, insieme all'atomo di carbonio a cui sono legati, rappresentano un gruppo ciclopentile, ed  $R_{14}$  può essere un metile o un t-butile.

11) Intermedi di sintesi di formula generale (9)



(9)

in cui  $R_1$  può essere H o metile,  $R_2$  ed  $R_3$  possono essere indipendentemente

metile, etile o, insieme all'atomo di carbonio a cui sono legati, rappresentano un gruppo ciclopentile.

12) Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo un composto secondo le rivendicazioni da 1 a 8, insieme ad eccipienti farmaceuticamente accettabili per il trattamento di patologie in cui sia richiesto l'uso di un antagonista della bradichinina.

13) Uso di un composto secondo le rivendicazioni da 1 a 8 per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento di patologie in cui sia richiesto l'impiego di antagonisti delle bradichinina

14) Uso di un composto secondo la rivendicazione 13 per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento di patologie infiammatorie allergiche e autoimmunitarie

15) Uso di un composto secondo la rivendicazione 14 per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento di patologie quali: asma e bronchite cronica, rinite allergica, vasomotoria e virale, malattia ostruttiva cronica polmonare (COPD), artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'apparato intestinale (morbo di Crohn e colite ulcerosa), glomerulonefriti, psoriasi, rash, cistiti acute e croniche, cirrosi epatica, glomerulopatie e fibrosi polmonare, arteriosclerosi, dolore sia acuto che cronico, shock settico, allergico e post-traumatico, sindrome epatorenale da cirrosi epatica, ipotensione, alopecia oppure come antitumorali e antiangiogenetiche.

Milano, 7 giugno 2002

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*PBB*



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**